

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE
DER PRÄVENTIVEN ANTIBIOTIKAAANWENDUNG
IN DER NEUGEBORENEN- UND
FRÜHGEBORENENCHIRURGIE

FRANZ HUNGBAUER

1973

Druck- und Verlagsanstalt

Werner Blasaditsch · 89 Augsburg · Theodor-Heuß-Platz 3 · Telefon (0821) 25563

Printed in Germany

Aus der Kinderklinik der Universität München
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. K. Betke

Untersuchungen zur Frage der präventiven Antibiotikaaan-
wendung in der Neugeborenen- und Frühgeborenenchirurgie.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Franz Hungbauer

aus
München

Jahr
1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Marget

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.3.1973



INHALTSVERZEICHNIS

- I. EINLEITUNG
 1. Definition und Problem der Chemoprophylaxe im allgemeinen.
 2. Chemoprophylaxe in der Erwachsenenchirurgie
 3. Fragestellung
- II. PROBLEMATIK BAKTERIELLER INFEKTIONEN BEIM NEUGEBORENEN UND FRÜHGEBORENEN UND BAKTERIOLOGIE DER WICHTIGSTEN NEUGEBORENENINFEKTIONEN
 1. Sepsis
 2. Meningitis
 3. Pneumonie
 4. Wundinfektion
- III. WANDEL DER HOSPITALINFEKTIONEN
 1. Staphylokokken-Hospitalinfektionen
 2. Ps. aeruginosa-Hospitalinfektionen
- IV. DIE BESONDERE SITUATION OPERATIV ZU VERSORGENDER NEUGEBORENER
IMMUNBIOLOGISCHE GRUNDLAGEN IM HINBLICK
AUF EINE PRÄVENTIVE CHEMOTHERAPIE
- V. CHEMOPROPHYLAXE IN DER NEUGEBORENEN UND FRÜHGEBORENENCHIRURGIE

VI. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	35 - 46
1. Material und Methode	
2. Ergebnisse	
2.1. Letalität	
2.2. Alter zum Zeitpunkt der Erstoperation	
2.3. Chemoprophylaxe 1967/68 bzw. 1969/70 und Letalität	
2.4. Infektmorbidität 1969/70 und 1967/68	
2.5. Infektletalität und Infektmorbidität 1967/68 bzw. 1969/70	
2.6. Erregerspektrum	
2.7. Zeitpunkt des Infektionstodes nach der Operation	
VII. DISKUSSION	47 - 56
VIII. ERGÄNZUNGSBERICHT	54 - 56
IX. ZUSAMMENFASSUNG	57
X. LITERATUR	58 - 75

I. EINLEITUNG

1. Definition und Problem der Chemoprophylaxe im allgemeinen

Seit der Einführung der Antibiotika in die Medizin als überragendes Mittel zur Bekämpfung bakterieller Infektionen, richtete sich das Bestreben der Wissenschaftler und Ärzte nicht nur auf die Chemotherapie bei erfolgter Infektion und eingetretener Krankheit. Als Ziel galt vielmehr das gegen den Eintritt einer Infektion gerichtete medikamentöse Vorgehen, die Chemoprophylaxe, oder eine Simultantherapie, d.h. eine Therapie um den Ausbruch der Krankheit nach bereits erfolgter Infektion zu verhindern.

Mögliche Indikationen auf dem Gebiet der Chemoprophylaxe und der antibakteriellen Simultantherapie ergeben sich in zweierlei Hinsicht (112).

- a) Die erhöhte Infektionsdisposition der Primärerkrankung zwingt zu einer prophylaktischen Antibiotikabehandlung, da bereits das Angehen einer bakteriellen Infektion in jedem Fall zu einer lebensbedrohlichen Situation für den Patienten wird.
- b) Besonders exponierte gesunde Personen oder Personengruppen müssen oder können vor Infektion und Ausbruch der Erkrankung geschützt werden.

Die erste Gruppe umfaßt akute und chronische Erkrankungen mit einer hohen Infektionsgefährdung wie, Herzinsuffizienz, schweres Asthma bronchiale, komatöse und paralytische Patienten, Mukoviscidose, Hämatopathien (Agranulozytose, Leukopenie, Leukämie, Agammaglobulinämie) chronische Bronchitis, Bronchiektasie, chronisches Lungenemphysem, strahlengeschädigte Patienten und Erkrankungen, die eine hochdosierte Kortikosteroid - oder Zytostatikatherapie erfordern.

In der zweiten Gruppe richtet sich die prophylaktische Medikation gegen wahrscheinlich zu erwartende Infektionen bei gesunden Patienten, die allein durch das Auftreten gehäufter Infektionen in nächster Umgebung wie Meningokokkeninfektionen, Streptokokkeninfektionen, venerische Infektionen, Tuberkulose oder Laboratoriumsinfektionen gefährdet sind.

Während es in diesen Fällen möglicherweise gelingt den spekulativen Charakter des Behandelns allein durch die Anamnese einzuengen, um dann eine gezielte Prophylaxe zu betreiben, erfordern die Erkrankungen der ersten Gruppe eine Voraussicht, welche Keime eventuell die Infektion verursachen werden.

2. Chemoprophylaxe in der Erwachsenen Chirurgie

Wohlauf keinem anderen Gebiet der Medizin erscheint eine Infektionsverhütung zwingender und wertvoller als in der Chirurgie. Bedeutung und Wert der Asepsis stehen dabei ganz außer Frage.

Eine generelle Antibiotikaprophylaxe zur Verhütung postoperativer infektiöser Komplikationen brachte bisher in der Erwachsenen Chirurgie wenig Erfolg, wie vergleichende Untersuchungen zeigen (7, 18, 50, 69, 70, 109).

Bei aseptischen Operationen erweist sich die antibiotische Therapie der manifesten chirurgischen Infektion weit erfolgreicher als eine Chemoprophylaxe. Als Ausnahme gelten meist lebensbedrohliche Infektionen nach neurochirurgischen Eingriffen oder Herzoperationen die durch eine antibiotische Therapie oft nicht mehr beherrscht werden können. In diesen Fällen ist unter bestimmten Voraussetzungen die Indikation für eine Antibiotikaprophylaxe gegeben (117). Ebenfalls erfolgreich ist bei Rheumatikern eine Penicillinprophylaxe nach Tonsillektomie oder Zahnextraktion, da hier sicher mit vorübergehenden Bakteriämien

gerechnet werden muß und somit eine gezielte Prophylaxe gegen Streptokokken erfolgen kann.

Eine Keimreduzierung des Darmes durch eine präoperative Dickdarmprophylaxe mit dem Ziel in weitgehend keimarmen Operationsgebiet zu arbeiten, um somit eine Keimausbreitung in die Bauchhöhle zu verhindern ist kein unumstrittenes Problem (4, 17, 27, 60).

Verschiedene Präparate und Präparatkombinationen haben Anwendung gefunden. Meist konnten sie den Anforderungen wie geringe Toxizität, begrenzte Resorption, breites Wirkungsspektrum, keine Entwicklung resistenter Keime nicht gerecht werden.

Die Gefahren und die bei ihrer Nichtbeachtung resultierenden Mißerfolge einer " Routine " - Chemoprophylaxe in der Erwachsenen Chirurgie lassen sich im wesentlichen in folgenden Punkten zusammenfassen (70, 110).

1. Die Verschleierung und Maskierung der Symptome postoperativer entzündlicher Prozesse, verursacht durch eine nur teilweise chemotherapeutische Unterdrückung bakterieller Infektionen.
2. Die Zunahme von Wundinfektionen, bedingt durch die Störung und Reduzierung der physiologischen Keimflora im Operationsgebiet, deren infektionshemmende und antibiotische Wirksamkeit ausgeschaltet wird und andererseits durch den chemotherapeutischen Selektionsdruck, der resistenten Keimen Platz schafft.
3. Toxische und allergische Reaktionen verursacht durch eine Sensibilisierung des Organismus.

3. Fragestellung

Diese schwerwiegenden Folgen einer generellen Antibiotikaphylaxe in der Erwachsenen Chirurgie erlangen in der Neugeborenen- und Frühgeborenen Chirurgie nur teilweise die gleiche Bedeutung. Andere Fragestellungen kommen hinzu, so daß es notwendig erscheint, dieses Problem bei Neugeborenen und Frühgeborenen unabhängig von den Erfahrungen in der Erwachsenen Chirurgie und bei älteren Kindern zu betrachten.

Die vorliegende Arbeit versucht nun anhand der neueren Literatur und eigener Untersuchungen die Notwendigkeit, Möglichkeit und Voraussetzungen für eine generelle Antibiotikaphylaxe in der Neugeborenen- und Frühgeborenen Chirurgie aufzuzeigen.

II. PROBLEMATIK BAKTERIELLER INFEKTIONEN BEIM NEUGEBO- RENE UND FRÜHGEBORENE UND BAKTERIOLOGIE DER WICHTIGSTEN NEUGEBORENEINFEKTIONEN.

In der Literatur schwanken die Angaben über die Häufigkeit der Infektion als neonatale Todesursache zwischen 2 % und 15 % (11, 65, 88, 107).

Nach SUTHERLAND (107) ist eine Infektion als mitwirkende Todesursache sogar in 20 % bis 70 % der neonatalen Todesfälle anzunehmen. Die Letalität bakterieller Infektionen wird bei Neugeborenen mit rund 40 % bis 50 % bei Frühgeborenen sogar mit 60 % bis 70 % angegeben, wobei Frühgeborene 15 bis 20 mal häufiger an einer Infektion erkranken als termingerecht geborene Kinder (16, 40, 65, 99, 107).

Operierte Neugeborene und Frühgeborene sind in einem noch höheren Maß durch bakterielle Infektionen gefährdet. HECKER (49) zeigte, daß Neugeborene und Frühgeborene nach einem schweren operativen Eingriff dreimal so oft an einer Wundinfektion erkranken als ältere Kinder und von 100 Frühgeborene mit einer Wundinfektion 80 an den Folgen wie einer Sepsis, Meningitis oder Pneumonie sterben. Aus Untersuchungen von GLUCK (40) geht hervor, daß 20 % aller Neugeborenen nach einer Operation an einer Sepsis erkranken und damit ein chirurgischer Eingriff ein erheblicher Expositionsfaktor für eine Sepsis ist. ECKSTEIN (28) konnte zeigen, daß 20 % der Neugeborenen mit operierter Myelomeningocele an einer Meningitis sterben und damit die Meningitis die Hälfte aller Postoperativen Todesursachen ist.

Die hohe Infektionsmorbidity - und Letalität in dieser Altersgruppe erklärt sich größtenteils aus der noch nicht vollständig entwickelten Infektabwehr des Neugeborenen, wie in einem Kapitel näher ausgeführt wird (siehe Kap.IV b), zum anderen aus der geringen klinischen Symptomatik dieser Erkrankungen.

Die zur Diagnostik verwertbaren Parameter sind ganz unterschiedlich ausgeprägt und damit die Reaktion des Neugeborenenorganismus von Fall zu Fall verschieden, wie aus den von MARGET (78) bei Neugeboreneninfektionen zusammengestellten klinischen Erscheinungsbildern hervorgeht.

Pyodermien, Effloreszenzen, Hautblutungen, Erbrechen, Zyanose konnten nur in weniger als 50 % der beobachteten Fälle nachgewiesen werden.

Die von mehreren Autoren (32, 40, 63, 64) angegebenen Erstsymptome wie Atemstörungen, cerebrale Krämpfe, Lethargie, Trinkschwäche und Unruhe sind vieldeutige Hinweiszeichen. Sie treten gerade bei operierten Neugeborenen und Frühgeborenen oft unabhängig von einer bakteriellen Infektion auf und stellen somit kein zuverlässiges diagnostisches Hilfsmittel dar.

Lediglich Thrombopenie, fehlende Acidose, Erhöhung des direkten Bilirubin, febrile Temperaturen waren häufig aufgetretene Hinweiszeichen. NELSON (87) beobachtete dagegen bei Frühgeborenen häufig als erste Reaktion einen Temperaturabfall.

Blutbildbefunde wie Leukozytose, Leukopenie, und Linksverschiebung sind aufgrund größerer Schwankungen der Normalwerte in dieser Altersgruppe keine sicher alarmierenden Zeichen (63, 64).

Zusätzlich sind aber Neugeborene, die einem operativem Eingriff zugeführt werden müssen in größerem Maße der Gefahr einer bakteriellen Infektion schon vor der Operation ausgesetzt (vorzeitiger Blasensprung bei Atresien des Verdauungstraktes, Ruptur und Infektion des Myelomeningocelensackes während der Geburt, Aspiration bei Oesophagusatresie, mechanischer Ileus bei Malrotation und Volvulus, Venenkatheter, häufig notwendige Intubation und Absaugung schon vor der Operation.

Die erwarteten, wenig ausgeprägten klinischen Symptome einer bakteriellen Infektion bei Neugeborenen erschweren eine frühzeitige Diagnosestellung gerade bei den operativen

Fällen ganz erheblich. Die hohe Infektquote- und Letalität operierter Neugeborener und Frühgeborener erklärt sich dementsprechend zwanglos aus der erhöhten Disposition und Exposition gegenüber pathogenen Erregern in einer Zeit der mikrobiellen Adaptation, zeigt aber auch, daß die Therapie der manifesten Infektion den tödlichen Ablauf oft nicht mehr verhindern kann.

Gerade aus diesen Gründen erscheint eine prophylaktische Antibiotikaaanwendung bei operierten Neugeborenen und Frühgeborenen diskutabel.

Bakteriologie der wichtigsten Neugeboreneninfektionen

Nach WALTER (112) ist eine antibiotische Prophylaxe in der Chirurgie um so zuverlässiger, je gezielter diese Prophylaxe erfolgen kann. Um also den spekulativen Charakter einer prophylaktischen Antibiotikaaanwendung einzuengen, ist es unbedingt erforderlich, daß potentielle Erregerspektrum bakterieller Infektionen beim Neugeborenen und Frühgeborenen zu kennen.

Es soll hier der Versuch unternommen werden, die wichtigsten und häufigsten pathogenen Erreger anhand von einzelnen Krankheitsbildern bakterieller Infektionen im Neugeborenen- und Frühgeborenenalter zusammenzustellen. Wie die Zusammenstellung der Erregertypen in der Zeit von 1927 bis 1968 (GOTOFF und BEHRMAN (43) zeigt, rekrutieren sich aus den ubiquitären Keimen nur bestimmte Mikroorganismen, die beim Neugeborenen eine Sepsis verursachen. Außerdem ist zu erkennen, daß in den letzten Jahren die Mehrzahl der Sepsiserkrankungen von gram-negativen Keimen verursacht wurden. E.coli, Klebsiellen und Pseudomonas aeruginosa treten dabei immer mehr in den Vordergrund.

Daß es sich bei diesem Keimspektrum um eine Erregerzusammensetzung von teilweise allgemeiner Gültigkeit handelt, zeigt der Vergleich mit den von MARGET und KEUTH (64, 78) bei schweren Neugeborenen- und Frühgeborenenin-

fektionen (Sepsis und Meningitis) isolierten Erregern.

	MARGET	KEUTH
Erreger	1952-1967	1965-1967
E.coli		
Coliforme	40 %	47 %
Staphylokokken	24 %	14,6 %
Pseudomonas	17 %	20,5 %

Abb. 1 Keimspektrum der schweren Neugeboreneninfektionen (Sepsis und Meningitis) (64, 78)

In Übereinstimmung mit den vorhergenannten Autoren zeigt sich auch hier die dominierende Stellung gram-negativer Erreger vor allem E.coli und Ps. aeruginosa.

Bei den von KIENITZ (65) bei 53 Frühgeborenen- und 125 Neugeboreneninfektionen 1949 bis 1964 (Sepsis, Meningitis, Pneumonie und Osteomyelitis) nachgewiesenen Erregern waren ebenfalls gram-negative Keime die häufigsten Erreger einer Sepsis oder Meningitis. Ps. aeruginosa konnten aber vor allem bei den Neugeboreneninfektionen viel seltener nachgewiesen werden.

Neonatale Staphylokokkensepsis- und Meningitisfälle, die vor allem bei weiter zurückreichenden Erhebungen noch massiv auftreten (so bei KIENITZ 1949 bis 1964, MARGET 1952 bis 1967) scheinen in neuerer Zeit mehr in den Hintergrund zu treten (16, 40, 43).

So fanden GLUCK (40) unter 117 kulturell gesicherten Sepsisfällen bei Neugeborenen (1957 bis 1965) ab 1960 keine Staphylokokken mehr.

Ebenso konnten GOTOFF und BEHRMAN (43) (1963 bis 1968) bei 29 bakteriologisch nachgewiesenen neonatalen Sepsisfällen keine Staphylokokken mehr isolieren.

Auf mögliche Ursachen für diesen deutlichen Rückgang von Staphylokokkeninfektionen wird in einem eigenen Kapitel (siehe Kap. III 2) noch eingegangen.

Einen erheblichen Unterschied im Erregerspektrum der Neugeborenensepsis zwischen Chirurgischen und Nichtchirurgischen Patienten ergibt sich nach Beobachtungen von GLUCK et al. (40). An die herausragende Stelle von *E.coli*, der bei Nichtchirurgischen Patienten dreimal häufiger eine neonatale Sepsis verursachte als jeder andere isolierte Keim, traten *Klebsiella*/Aerobakter. Sie konnten bei postoperativen Sepsisfällen neunmal häufiger nachgewiesen werden als z.B. *E.coli* oder *Ps. aeruginosa*. Darüberhinaus zeigt sich die wesentlich höhere Letalität postoperativ erkrankter Neugeborener und vor allem die hohe Todesrate der *Klebsiellensepsis*.

2. Meningitis

Das Erregerspektrum der neonatalen Meningitis umfaßt eine Vielzahl von Keimen.

In den ersten vier Lebenswochen wird die Meningitis, deren Überlebenschance nur 25 % bis 60 % beträgt, (19, 26, 45) bei einer Defektheilung von 50 % bis 60 %, in 60 % aller Fällen von gram-negativen Keimen verursacht (19, 83, 84).

Neben *Klebsiellen*, *Ps. aeruginosa*, *Proteus*, *Salmonellen*, *Haemophilus influenzae* und *Neisseria meningitidis* stehen vor allem *E.coli* im Vordergrund.

Nahezu 40 % aller Neugeborenen-Meningitiden werden von

coli-Bakterien verursacht und damit ist der Anteil der coli-Meningitis größer als der aller gram-positiven Erreger zusammengenommen, die im wesentlichen von Staphylokokken und Streptokokken repräsentiert werden (12, 84).

Neugeborene mit neurochirurgischen Eingriffen (Myelomeningocele, Ventrikeloperation) erkranken durchschnittlich in 10 % bis 20 % der Fälle an einer Meningitis. Dabei sind gram-negative Keime vor allem E.coli, Pseudomonas, Klebsiellen und Proteus in einem noch größeren Ausmaß verantwortlich zu machen (24, 72, 74). LORBER und BRUCE (72) sahen nach Einführung einer oralen Neomycin-Prophylaxe eine deutliche Abnahme von postoperativen coli-Meningitiden, gleichzeitig nahmen aber Ps. aeruginosa-Meningitisfälle ganz erheblich zu.

3. Pneumonie

Bei der Pneumonie, die sowohl BLANC (13) als auch ANDERSON (5) an die Spitze der Häufigkeit bakterieller Infektionen bei Neugeborenen und Frühgeborenen stellen, gestaltet sich der bakteriologische Nachweis der Erreger schwierig.

Der einzig exakte Weg zur Gewinnung von Untersuchungsmaterial, wäre die Punktion des Lungeninfiltrates, die sich als Routinemethode ausschließt. Ein Sputum wird von Kindern dieser Altersgruppe nicht aktiv ausgehustet. Anzustreben wäre in Fällen mit Verdacht auf eine Pneumonie die Gewinnung von Bronchialschleim durch eine Bronchoskopie, die aber als Routinemethode einen zu großen Aufwand und Belastung für den Patienten darstellt. Damit bleibt für die Untersuchung noch der mit vielen Fehlerquellen behaftete Abstrich aus dem Nasenrachenraum.

Als häufigste bakterielle Erreger kommen E.coli, Klebsiellen, Haemophilus influenzae, Enterokokken und Pyocyanus in Frage (62).

Eine ausnehmend große Gefährdung für das Neugeborene stellt die Staphylokokkenpneumonie dar. Diese Infektion der Lunge, die einer hämatogenen oder bronchogenen Ausbreitung folgt und überwiegend vom Phagentyp 80/81 (14, 66) verursacht wird, zeigt einen rapiden Verlauf mit oft septischem Geschehen.

KIENITZ und SCHULTE (65) fanden bei 54 Frühgeborenen- und 124 Neugeboreneninfektionen in einem hohen Prozentsatz Pneumonien, die vorwiegend von Staphylokokken verursacht wurden.

DISNEY und Mitarbeiter fanden in ihrem Krankengut, daß 40 % der Pneumonien von Staphylokokken verursacht wurden. Die Diagnose sicherten sie durch Lungenpunktion (23).

4. Wundinfektion

Die Bedeutung, die der Wundinfektion in der Neugeborenen- und Frühgeborenenchirurgie zukommt, zeigt die Tatsache, daß die Infektionsquote bei operierten Frühgeborenen fast dreimal so hoch ist als bei älteren Kindern (49). Bei den von POHL bei operierten Neugeborenen mit Wundinfektionen isolierten Keimen stehen die enterogenen Erreger mit 78 % im Vordergrund.

E.coli war der häufigste Keim, der aus infizierten Wunden isoliert werden konnte, gefolgt von Staphylokokken und nicht hämolysierenden Streptokokken. Proteus und Ps. aeruginosa waren mit jeweils 13 % gleich häufig. Die ätiologische Bedeutung enterogener Keime für eine Wundinfektion demonstrierten LORBER und BRUCE (72) bei Neugeborenen mit operierter Myelomeningocele.

Bei 18 bakteriologisch nachgewiesenen Wundinfektionen konnte neunmal von Wunde und Stuhl gleichzeitig derselbe Erreger gezüchtet werden (viermal *Pyocyaneus*, zweimal *E.coli*, zweimal *Proteus* und einmal *Staphylokokken*).

Das anhand von Krankheitsbildern gezeigte Erregerspektrum bakterieller Infektionen, die so oft in dieser Altersgruppe tödlich verlaufen, gibt einen Hinweis für eine gezielte antibiotische Prophylaxe.

Darüberhinaus dürfen aber keinesfalls Keime vernachlässigt werden, die vielleicht nur in geringerem Umfang für eine bakterielle Infektion bei operierten Neugeborenen und Frühgeborenen verantwortlich sind, oder Keime, die durch ein bestehendes " Antibiotika-Regime " in den Hintergrund getreten sind.

Trotz des in etwa bekannten Erregerspektrum der häufigsten bakteriellen Infektionen in dieser Altersgruppe sind Untersuchungen der eigenen pathogenen Hauskeime unbedingt erforderlich.

III. WANDEL DER HOSPITALINFEKTIONEN.

Bakterielle Hospitalinfektionen, d.h. Infektionen, die innerhalb einer Krankenanstalt in mehr oder weniger großem Ausmaß erworben werden, erlangen im Rahmen dieser Untersuchung über die Möglichkeit einer routinemäßigen, prophylaktischen Antibiotikaaanwendung in der Neugeborenen- und Frühgeborenenchirurgie in zweierlei Hinsicht Bedeutung.

- a) Durch den chirurgischen Eingriff wird eine mögliche Eintrittspforte für diese Mikroorganismen geschaffen.
- b) Die hohe Exposition gegenüber diesen Erregern, die sich zwangsläufig aus der intensiven, postoperativen Behandlung erklärt.

Als bakterielle Erreger von Hospitalinfektionen kommen vor allem E.coli, Klebsiellen, Staphylokokken, Salmonellen, Shigellen und Ps. aeruginosa in Frage.

Das Zustandekommen einer Infektion mit Salmonellen oder Shigellen erklärt sich alleine aus der oralen Aufnahme dieser Keime entweder über kontaminierte Nahrung oder durch den Kontakt eines Keimausscheiders mit einer gesunden nicht immunen Person (62). Ebenso wird es zu einer epidemischen coli-Infektion auf einer Neugeborenenstation kommen, wenn es nicht zur Unterbrechung der Infektionskette, Erregerausscheider- Zwischenkeimträger- kontaminierte Gebrauchsgegenstände kommt.

Die Ätiologie epidemischer Staphylokokken- und Ps. aeruginosa-Infektionen zeigt jedoch kompliziertere Verhältnisse.

1. Staphylokokken-Hospitalinfektionen

Die Besiedlung des Neugeborenen mit hämolysierenden coagulasepositiven Staphylokokken vollzieht sich zusammen mit anderen ubiquitären Keimen zu einer saprophytären Keimflora und ist wenige Tage nach der Geburt abgeschlossen (59).

Damit braucht es aber keinesfalls zu einer Infektion kommen. Mit Hilfe der Phagentypisierung konnte gezeigt werden, daß sich als Krankheitserreger nur bestimmte Phagentypen erweisen, die sich aus den harmlosen Keimträgerstaphylokokken rekrutieren (14, 66).

Als besonders gefährlich haben sich dabei die Typen 80/81 52/52 A/77/79 und andere erwiesen.

Daß die Antibiotikaresistenz nicht primär für das Zustandekommen epidemischer Staphylokokkeninfektionen verantwortlich ist, zeigen Untersuchungen von MARGET (76).

Nicht pathogene Keimträgerstaphylokokken waren im Gegensatz zu den aus Eitermaterial isolierten Staphylokokken wesentlich öfter gegenüber drei bis fünf verschiedene Antibiotika resistent.

Zu Staphylokokkeninfektionen wird es also nach Maßgabe der Durchseuchung einer Neugeborenen-Station mit epidemischen Staphylokokken kommen.

Der Versuch durch Inokulation eines nichtpathogenen Stammes das Angehen dieser epidemischen Staphylokokken zu verhindern, scheint nicht erfolgreich. EHRENKRANZ (29) konnte sowohl in der Kontrollgruppe, als auch bei den mit Staphylokokkus epidermis inokulierten Neugeborenen den 24 Stunden später inokulierten Staphylokokkus aureus 502 A nachweisen.

Hygienische Maßnahmen und ein kontrolliertes Antibiotika-Regime scheinen dagegen auf die Infektionsquote entscheidenden Einfluß nehmen zu können (38).

2. Ps. aeruginosa - Hospitalinfektionen

Mit der zunehmenden Antibiotikaaanwendung zum Schutz von Risikokindern konnte gleichzeitig eine Zunahme der Infektionen mit Ps. aeruginosa beobachtet werden.

Während DUNHAM (25), NYHAN und FOUSEK (91), SILVERMAN und HOMAN (102) in den Jahren 1927 bis 1948 bei keinem einzigen Neugeborenen-Sepsisfall Ps. aeruginosa isolieren konnten, schiebt sich dieser Keim in letzter Zeit immer mehr in den Vordergrund.

Eine mögliche Erklärung bietet sich dadurch an, daß eine massive Antibiotikatherapie, die diesen Keim meist nicht erreicht, die physiologische Keimflora teilweise ausschaltet und in dieses Vakuum eine Ausbreitung von Ps. aeruginosa erfolgt (46, 72, 76, 120).

MARGET (76) konnte aus dem Stuhl Frühgeborener in 90 % Ps. aeruginosa isolieren, während dieser Keim bei Erwachsenen nur in 3 % bis 6 % vorkommt (61, 78).

Müssen Neugeborene über eine Dauersonde ernährt werden, oder erfordert das Grundleiden eine Antibiotikatherapie oder Cortisontherapie so begünstigen diese Maßnahmen einen Ps. aeruginosa - Befall ganz erheblich (76).

Die postoperative Betreuung des Neugeborenen im feuchten Milieu des Inkubators, häufiges Absaugen und Beatmen und die schwache Wirkung der im allgemeinen benützten Desinfektionsmittel gegenüber Ps. aeruginosa leisten einer Besiedlung mit diesem Keim zusätzlich Vorschub (55, 75, 106). SUNILA konnte bei 25 % der operierten Neugeborenen Ps. aeruginosa im Nasenrachenraum nachweisen. 16 % aller operierten Kinder erkrankten manifest an einer Infektion und 12 % der Neugeborenen starben an dieser Ps. aeruginosa-Infektion, wobei Pneumonien am häufigsten beobachtet wurden (106).

Zu *Ps. aeruginosa*-Infektionen wird es zwangsläufig im Zuge der intensiven Behandlung und Fürsorge operierter Neugeborener und Frühgeborener kommen, wobei eine Antibiotikaaanwendung, die diesen Keim nicht erreicht, sein massives Auftreten begünstigen wird.

IV a) DIE BESONDERE SITUATION OPERATIV ZU VERSORGENDER NEUGEBORENER

Operativ zu versorgende Neugeborene und Frühgeborene sind in hohem Maß der Gefahr einer bakteriellen Infektion ausgesetzt.

Einerseits sorgt das Grundleiden selbst in mehreren Fällen für eine erhöhte Disposition gegenüber pathogenen Keimen, andererseits stellt die Operation und die postoperative Betreuung auf einer Intensivstation ein zusätzliches Infektionsrisiko dar. So läßt sich bei der angeborenen Oesophagusatresie die drohende Aspirationspneumonie vor der Operation trotz frühzeitig gestellter Diagnose oft nicht mehr verhindern (56).

Erkrankungen des Verdauungstraktes, die mit einem mechanischen Ileus einhergehen können, wie angeborene Darmatresien, Volvolus, Invagination, Malrotation oder Inkarzeration einer inneren Hernie bieten die Gefahr einer Durchwanderungsperitonitis.

Bei offener Myelomeningocele kann es entweder schon im Geburtskanal oder später in der Zeit bis zur Operation zu einer Infektion des rupturierten Myelomeningocelensackes kommen.

Bei jeder Operation droht eine Keimübertragung aus der Umgebung, durch das Operationspersonal oder durch den Patienten selbst.

Während durch strenge Isolierung des Operationstraktes und ausreichender Luftfilterung, die luftübertragenen Infektionen und durch Sterilisation eine Keimübertragung durch Instrumente verhindert werden kann, wird das Operationspersonal trotz Händedesinfektion und steriler Operationskleidung als Erregerquelle nie ganz ausgeschaltet werden können.

Neben Tröpfcheninfektionen trotz schützender Gesichtsmaske, kann es zur Keimübertragung durch poröse

Gummihandschuhe, sowie durch Hautschuppen und Haare kommen.

Erkrankungen deren operative Versorgungen die Eröffnung einer keimhaltigen Körperhöhle erfordert, ist mit einer Aussaat von pathogenen Erregern zu rechnen, die trotz strenger Asepsis nicht verhindert werden kann (69, 116). Wird zu einer parenteralen Ernährung übergegangen, so bietet sich eine zusätzliche Infektionsmöglichkeit über den Nabel- oder Venenkatheter.

Eine Ausbalancierung der Darmflora des Kindes durch die Muttermilch ist naturgemäß nicht gewährleistet.

Wenn auch die Gefahr einer bakteriellen Wundinfektion von einer gewebsschonenden, sorgfältigen Operationstechnik in hohem Maße abhängig ist (51), so kann doch die Operationswunde beim Neugeborenen trotz Abdeckung mit sterilen Verbänden und Kunstharzspray zur möglichen Eintrittspforte für Keime der Umgebung werden.

Abb. 9 zeigt, daß die Anzahl der Bakterien, die notwendig ist, um eine klinisch manifeste Wundinfektion zu erzeugen, während der ersten postoperativen Tage logarithmisch zunimmt (42).

ELEK (31) demonstrierte zu diesem Problem, daß zur Auslösung einer lokalen Eiterung die Injektion von zwei bis acht Mill. Keime einer Aufschwemmung von Eitererregern in die intakte Haut notwendig ist.

Wird aber durch dasselbe Gewebe ein geknoteter Faden gelegt, so genügen nur 100 Keime, um denselben Effekt zu erzielen.

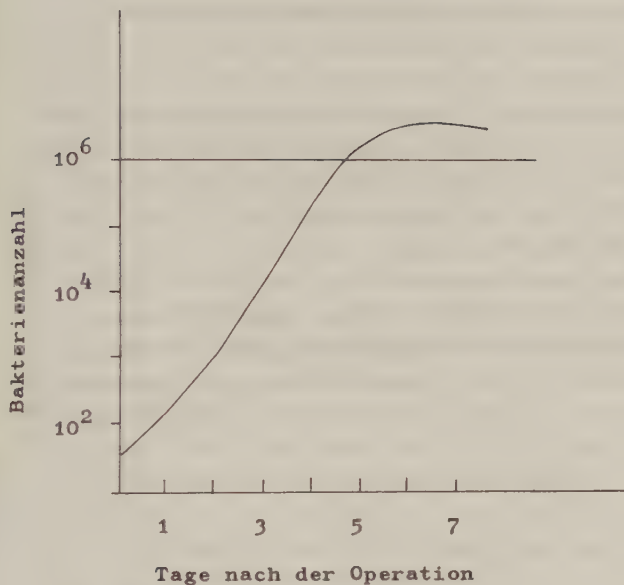


Abb. 2 Pauschale Angabe über die notwendige
Bakterienanzahl, um eine Wundinfektion auszu-
lösen.

GOOD und ALEXANDER (42).

LORBER und BRUCE konnten bei 18 Meningitisfällen
nach operierter Myelomeningocele neunmal aus Liquor
und Stuhl gleichzeitig denselben Erreger isolieren,
zehnmal züchteten sie aus Liquor und Wundabstrich und
sechsmal sowohl aus Liquor, Wundabstrich als auch Stuhl
denselben Erreger (72).

Auch NEWMAN und HOLT (57) fanden bei 9 postoperativen Meningitiserkrankungen beim Neugeborenen achtmal gleichzeitig in Liquor und Stuhl Klebsiellen.

Während diese potentiellen Infektionsgefahren durch operative Maßnahmen teilweise auch für Erwachsene drohen, ergibt sich für das operierte Neugeborene und in besonderem Maß für das Frühgeborene eine völlig andere Ausgangsposition.

Im Gegensatz zum Erwachsenen und älteren Kind ist also dem Neugeborenen wohl aufgrund seiner immunologischen Situation nur zum Teil die Möglichkeit gegeben einer durch die Operation verursachten Keiminvasion wirkungsvoll zu begegnen.

IV. b) IMMUNBIOLOGISCHE GRUNDLAGEN IM HINBLICK AUF EINE PRÄVENTIVE CHEMOTHERAPIE

Das Abwehrsystem des Organismus, bestehend aus unspezifischen und spezifischen Faktoren, beantwortet eine Invasion von Mikroorganismen oder auch Fremdkörpern, die als antigen erkannt werden mit einer Reihe, teilweise bekannter, aufeinanderfolgenden Reaktionen.

Diese immunbiologischen Vorgänge, deren morphologisches Substrat zwar beim Neugeborenen und auch Frühgeborenen voll ausgebildet ist (52, 104), unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Leistungsfähigkeit gegenüber den des Erwachsenen ganz erheblich.

Das Serum eines termingerecht geborenen Kindes zeigt bei der Geburt eine hohe Konzentration von Immunglobulin G (IgG), wobei dieses Gammaglobulin diaplazentar aktiv von der Mutter auf den Föten übertragen wird (93). Die IgG-Konzentration ist abhängig vom Gestationsalter. Frühgeborene zeigen geringere IgG-Konzentrationen als termingerecht geborene Kinder (10, 119).

Die Immunglobuline M (IgM) und A (IgA), die nicht diaplazentar übertragen werden, sind unter physiologischen Bedingungen nicht oder nur in geringen Mengen vorhanden (47, 48, 54).

Diese selektive Übertragung von Immunglobulinen steht in engem Zusammenhang mit der unterschiedlichen Antikörperaktivität von mütterlichen und kindlichem Blut.

Während Antikörper gegen Pertussis-, Salmonellen-H-Antigen, Diphtherie - und Tetanustoxin (21, 94, 103, 108) diaplazentar übertragen werden, zeigten GITLIN et al. (39), daß eine baktericide Antikörperaktivität gegen *Salmonella typhosa* 0902, einem apathogenen Stamm und dem pathogenen Stamm *E.coli* 0127 fast nur in mütterlichem Blut vorkam oder jedenfalls im mütterlichem Serum wesentlich größer war als im kindlichen.

Bei diesen wenigen Kindern, die eine Antikörperaktivität im Serum zeigten, fand sich diese auch bei den Müttern in der 7 S gamma₂-Globulin Fraktion (IgG), obwohl der Hauptanteil in der 19 S gamma₁-Globulin (IgM) Fraktion zu finden war.

Auch ROBBINS und DOSSET (24) zeigten, daß sich Antikörper der IgM Fraktion vorwiegend gegen gram-negative Keime richten und diese Antikörper stärker phagenneutralisierende und komplementbindende Wirkung haben. Zwar ist der Foetus durchaus in der Lage auf antigene Reize hin, Antikörper, die der IgM Fraktion zugehören in lymphoiden Zellen der Milz und in Zellen, die der Plasmazellreihe angehören zu bilden, unter normalen Umständen wird IgM jedoch nicht vor Ende der ersten bis zweiten Lebenswoche synthetisiert und Konzentrationen wie beim Erwachsenen erreichen diese Kinder erst im Alter von 7 bis 12 Monaten (22, 30, 36, 53).

Unspezifische humurale Serumfaktoren, die durch ihre opsonierende Wirkung entscheidenden Einfluß auf die Phagocytosefähigkeit haben, sind beim Neugeborenen nur im geringeren Umfang vorhanden und Konzentrationen wie beim Erwachsenen werden erst 3 bis 6 Monate nach der Geburt erreicht (33).

GITLIN et al. (39) sahen erst nach Zusatz von mütterlichem Serum zu phagozytierenden Zellen des Neugeborenen die gleiche Phagozytoseleistung wie beim Erwachsenen, Frühgeborene jedoch zeigten auch unter diesen Bedingungen eine geringere Aktivität.

Obwohl SMITH und EITZMAN (103) nach aktiver Immunisierung des Neugeborenen in 80 % der Fälle nach 14 Tagen aktiv gebildete Antikörper fanden, zeigt dies, daß doch relativ lange Zeit vergeht bis der Organismus bakteriellen Erregern eine wirkungsvolle Abwehr entgegengesetzt.

LODINOVA et al. die eine Coli-Suspension des apathogenen Stammes 083 mehrmals nach der Geburt per os verabreichten, fanden nach 14 Tagen aktiv gebildete Antikörper (71).

Ein Maß für die Immunitätslage des zellulären Immunsystems ist die Lymphozytentransformation durch spezifische (Antigene) und unspezifische Substanzen (z.B. Phytohämagglutinin) in vitro. Lymphozyten aus dem Nabelschnurblut Neugeborener scheinen mit gleicher Transformationsrate wie Erwachsene sowohl auf unspezifische als auch spezifische mitogene Substanzen zu antworten (8, 67, 68).

Diese Ergebnisse zeigen, daß beim Neugeborenen auch die zelluläre Abwehr stimuliert sein kann.

BEHRENBAUM und RIDDLE (96) sahen jedoch bei 5 operierten erwachsenen Patienten nach dem chirurgischen Eingriff eine deutliche Abnahme der Umwandlungsfähigkeit ihrer Lymphozyten durch Phytohämagglutinin.

Gleiche Ergebnisse wurden bei operierten Neugeborenen gefunden (3).

Eine Hauptursache der größeren Infektanfälligkeit des Neugeborenen ist seine " antigene Unerfahrenheit " (104). Zwar ist es bereits lange vor der Geburt immunologisch kompetent, aber der Ausbreitung und Vermehrung massiv eingedrungener pathogener Mikroorganismen kann es durch seine Abwehr nur langsam begegnen.

MARGET (79) erwähnt die Unmöglichkeit eines Booster-Effekts, d.h. einer sofortigen Antikörperproduktion nach erfolgtem Antigenkontakt durch " Erinnerungszellen ", die bei einem primären Antigenkontakt, der beim Neugeborenen meist noch nicht stattgefunden hat, angelegt werden.

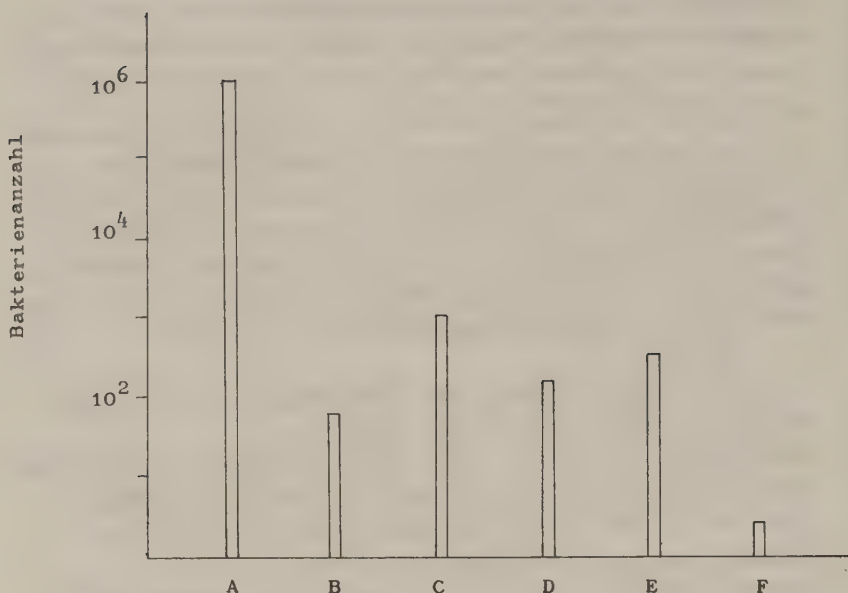


Abb. 3 Abwehrsystem des Organismus unter verschiedenen Bedingungen und der dabei notwendigen Bakterienanzahl, die eine klinisch manifeste Infektion auslösen kann.

A: Normales Gewebe

B: Bakterien mit einem Fremdkörper inokuliert
(z.B. Seidennaht)

C: Normales Gewebe und Schock

D: Keine spezifischen Antikörper

E: Kein Komplement, aber in Gegenwart spezifischer Antikörper

F: Keine phagocytierenden Zellen, aber in Gegenwart von spezifischen Antikörpern und Komplement

ALEXANDER und GOOD (42)

Wie aus diesen Ausführungen hervorgeht, ist in der Zeit der immunologischen Anpassung an das extrauterine Leben eine bedingt aseptische oder gar aseptische Operation häufig einer iatrogenen Infektion gleichzusetzen.

Dies ist - im Vergleich zum älteren Kind bzw. Erwachsenen - bei der Erwägung präventiver Antibiotikagaben also grundsätzlich in Rechnung zu tragen.

V. CHEMOPROPHYLAXE IN DER NEUGEBORENE - UND FRÜHGEBORENECHIRURGIE

In der uns bekannten Literatur fanden sich keine vergleichende Untersuchungen an operierten Neugeborenen und Frühgeborenen mit und ohne Chemoprophylaxe.

LORBER und BRUCE (72), die bei Neugeborenen mit operierter Myelomeningocele entweder Chloramphenicol oder Tetracyclin prophylaktisch verabreichten, sahen keine Reduzierung der Meningitisfälle.

Zwar brachte die orale Verabreichung von Neomycin eine Abnahme der Coli-Meningitiden, gleichzeitig aber stieg die Häufigkeit der durch Ps. aeruginosa und Proteus verursachten postoperativen Meningitiserkrankungen.

Anforderungen an eine Antibiotikaprophylaxe in der Neugeborenen- und Frühgeborenenchirurgie

Die schweren operativen Eingriffe beim Neugeborenen und Frühgeborenen umfassen im wesentlichen die Korrektur kongenitaler Mißbildungen wie Atresien und Stenosen des Verdauungstraktes, Myelomeningocelen, Ventiloperationen und Mißbildungen des Urogenitaltrakts, die innerhalb kürzester Zeit nach der Geburt eine operative Maßnahme erfordern.

Das Grundleiden selbst disponiert diese Kinder in vieler Hinsicht schon präoperativ zu bakteriellen Infektionen (siehe Kap. IV a).

In den wenigsten Fällen ist sicher bekannt, ob die Verabreichung von Antibiotika vor der Operation eine echte Chemoprophylaxe darstellt, also eine Medikation gegen den Eintritt einer Infektion, oder ob es sich nicht bereits um eine mögliche simultane Chemotherapie handelt bei bereits erfolgter Infektion, wodurch der Ausbruch und die Manifestierung der zu erwartenden Infektionskrankheit

unterdrückt wird.

In jedem Fall muß eine präventive Anwendung von Antibiotika unter Berücksichtigung der folgenden Punkte durchgeführt werden (80).

1. Erregerspektrum

Eine Chemoprophylaxe muß das in Kap. II und III anhand von Krankheitsbildern aufgeführte Erregerspektrum bakterieller Infektionen in dieser Altersgruppe uneingeschränkt erreichen. Das chemoprophylaktische Vorgehen ist deshalb von der Antibiotikaempfindlichkeit dieser Keime abhängig zu machen.

Aufgrund der Häufigkeit ihres Auftretens und der Schwere der Krankheitsbilder, die sie verursachen, gilt dabei den gram-negativen Keimen wie *E.coli*, *Ps. aeruginosa*, Klebsiellen und *Proteus* besondere Aufmerksamkeit.

Darüberhinaus müssen fortlaufende Untersuchungen über die Häufigkeit, die Resistentquote und den Erregerwechsel pathogener Hauskeime angestellt werden, da ja gerade diese Erreger vermehrt Infektionen verursachen werden.

Ein Antibiotikum allein wird diesen Ansprüchen sicher nicht Rechnung tragen können, auch wenn es sich um ein Breitbandantibiotikum handelt.

Bei der prophylaktischen Antibiotikabehandlung von Risikokindern (vorzeitiger Blasensprung, Nabelkatheter über 48 Stunden, Verdacht oder Diagnose einer Fruchtwasserinfektion u.a.) zeichneten sich erst dann Erfolge ab, je mehr die " Startertherapie " diesen Anforderungen gerecht wurde und vor allem gegenüber den pathogenetisch wichtigsten Keimen *E.coli*, *Ps. aeruginosa* und Klebsiellen wirksam war (16, 65, 78, 99).

2. Bakterielle Resistenz

Jede stereotype Daueranwendung eines Antibiotikum innerhalb einer abgeschlossenen Behandlungseinheit wird zur Selektion resistenter Keime führen.

Dabei können diese Mikroorganismen

- a) eine natürliche Resistenz aufweisen, d.h. das verwendete Antibiotikum erreicht diese Keime oder Keimgruppen überhaupt nicht (z.B. Resistenz von gram-negativen Keimen gegenüber Penicillin G).
- b) primär resistenz sein, d.h. einzelne Mikroorganismen innerhalb einer empfindlichen Keimpopulation sind ohne vorherigen Kontakt gegenüber dem verwendeten Antibiotikum resistent.
- c) sekundär resistent werden, in dem sie unter der Antibiotikaaanwendung durch Mutation entweder schon nach einmaligem (ohe step-mutation, Streptomycintyp) oder erst nach langem Kontakt mit dem Chemotherapeutikum (multiple step-mutation, Penicillintyp) ihre Resistenz erreichen (100, 111, 112).

Gerade diese selektionierte Population wird häufig Infektionen verursachen oder in Gang halten - besonders wenn die körpereigene Abwehr geschwächt ist.

Um einer schnellen Resistenzentwicklung mit nachfolgender Selektion dieser Resistenten Keime entgegenzuwirken, ist die Anwendung von Antibiotikakombinationen in kurzen Abständen oder alternierend durchzuführen.

Dabei kommen mehr verschiedene Chemotherapeutika zur Anwendung, so daß sich weniger Keime auf ein bestimmtes antibiotisches Wirkungsspektrum einstellen können.

3. Zeitpunkt der Verabreichung

In einem großen Operationsfeld ist es kaum möglich, die Operationswunde ohne Toträume zu schließen, die sich mit serösem Exsudat füllen.

Den aus einer keimhaltigen Körperhöhle verschleppten Bakterien bietet sich dort oder in einem durch die Operation gesetzten Hämatom die Möglichkeit anzusiedeln. Werden Chemotherapeutika erst nach dem operativen Eingriff eingesetzt, sind diese Keime meist schon in die Vermehrungsphase getreten. Darüberhinaus ist es meist unmöglich genügend hohe Wirkstoffkonzentrationen in diesen Gebieten zu erzielen.

An diesem Beispiel zeigt sich, daß zum Zeitpunkt der potentiellen Kontamination bereits therapeutisch wirksame Gewebs- und Serumkonzentrationen vorhanden sein müssen. Andererseits besteht die Gefahr einer Ansiedlung therapieresistenter Keime auf der Körperoberfläche und im Darm-lumen, wenn die Antibiotikaverabreichung schon ein bis zwei Tage vor der Operation eingeleitet wird. Nach Möglichkeit sollte deshalb die Antibiotikagabe nicht früher als 6 Stunden vor der Operation erfolgen.

4. Dosierung

Bei der Verabreichung von Chemotherapeutika, handle es sich nun um Chemotherapie oder Chemoprophylaxe, müssen die Besonderheiten der Pharmakokinetik des Neugeborenen und Frühgeborenen berücksichtigt werden.

Bezogen auf das Körpergewicht ist das Extrazellulärvolumen beim Neugeborenen etwa doppelt so groß wie beim Erwachsenen.

Dies würde eine wesentlich höhere Einzeldosis erfordern um gleiche Serum- und Gewebkonzentrationen wie beim Erwachsenen zu erreichen.

Andererseits besteht durch die noch eingeschränkte Entgiftungs- und Ausscheidungsfunktion von Leber und Niere die Gefahr der Kumulation mit toxischen Erscheinungen. So sah man bei einer Dosierung von Chloramphenicol von 100 mg/Kg Körpergewicht und Tag das sog. " Gray-Syndrom ".

Diese Intoxikation mit Chloramphenicol äußert sich in plötzlichem Temperaturabfall, Erbrechen, Erhöhung der Atemfrequenz und Kreislaufkollaps.

Ursache ist eine verminderte Glukuronyltransferaseaktivität der Leber, die beim Neugeborenen nur in etwa 1/100 des Erwachsenenwertes zur Verfügung steht. Es kommt zur Kumulation von freiem unkonjugiertem Chloramphenicol, das nur zu 10 % unkonjugiert über die Nieren ausgeschieden werden kann (37, 81, 97, 113, 118).

Für die prophylaktische Anwendung von Antibiotika gilt, daß die präventive Dosis ebenso hoch sein muß, wie bei der Chemotherapie einer manifesten Infektion.

Wie oben ausgeführt (siehe Kap. V/3) müssen zur Zeit der potentiellen Kontamination auch in schlecht erreichbarem Gewebe therapeutisch wirksame Antibiotikakonzentrationen vorhanden sein.

Ist die präventive Dosis zu gering, wird es zu einer unvollständigen und kurzdauernden Unterdrückung des Erregers kommen wodurch dann die Infektion verschleiert wird.

5. Therapiewechsel bei Erregerwechsel

Tritt postoperativ eine manifeste Infektion auf, ist es notwendig nach Austestung des gewonnenen bakteriologischen Untersuchungsmaterials auf eine gezielte Chemotherapie überzugehen.

VI. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1. Material und Methode

Ab August 1969 bis zum Zeitpunkt dieser Untersuchungen wurde in der Neugeborenen- und Frühgeborenenchirurgie der Kinderchirurgischen Klinik der Universität München eine alternierende Gesamtspektrum- Chemoprophylaxe mit den Antibiotikakombinationen Gentamycin und Carbenicillin sowie Cephalotin und Colistin durchgeführt.

Es wurde das Krankengut von ausnahmslos schweren Operationen, bei denen praktisch immer eine Körperhöhle eröffnet wurde im Hinblick auf Infektionen, verursachende Erreger, Resistenzen und Todesursachen ausgewertet.

Im Folgenden soll es mit dem Krankengut des entsprechenden Zeitraums der Jahre 1967/1968 verglichen werden.

In dieser Zeit (1967/1968) kamen andere Antibiotika oder Antibiotikakombinationen teils prophylaktisch teils in Simultantherapie zur Anwendung.

Als Neugeborene wurden Kinder gewertet, die termingerecht zur Welt kamen, bei Geburt nicht weniger als 2500 g wogen und zum Zeitpunkt der Operation nicht älter als 28 Tage waren.

Die geringe Anzahl von Fällen, verschiedene operative Eingriffe, die in den jeweiligen Gruppen antibiotisch gleichbehandelter Patienten unterschiedlich häufig vorkamen, unterschiedliches Alter zum Zeitpunkt der Operation erlauben es nicht eine statistisch signifikante Vergleichsuntersuchung anzustellen.

2. Ergebnisse

2.1 Letalität

In den beiden analogen Zeitabschnitten mußten sich an der Kinderchirurgischen Klinik München insgesamt 80 Neugeborene und Frühgeborene einer schweren Operation unterziehen.

Von insgesamt 40 Todesfällen starben 26 Kinder postoperativ an einer Infektion, die klinisch, bakteriologisch und/oder autopsisch bestätigt wurde.

Damit war die Infektion im Gesamtkrankengut die Haupttodesursache und fast doppelt so hoch wie die Anzahl anderer Todesursachen (siehe Tab. 1).

Diagnose bzw. Operation	Infektion als Todesursache					Andere Todesursachen	Gesamtzahl der Todesfälle
	Anzahl	Sepsis u./od. Meningitis	Pneumonie	Peritonitis	a) Sepsis und Pneumonie b) Peritonitis und Pneumonie	a) Herz-u. Atemstillstand (FG) b) intracranielle Blutung c) intracr. Drucksteigerung d) Herzvitium e) Todesursache unbekannt	
Oesophagusatresie	12	2	7			1a 1b 1d	12
Duodenal- oder Dünndarmatresie	5			3		1a	4
Operation an Duodenum od. Dünndarm mit Lumeneröffnung	15	3	2	2	1a 1b		9
Omphalocele	1					1a	1
Analatresie	4					1a	1
Zwerchfellhernie	6		1	1		1a	3
Lungenzyste	1						
Blasenektrophie	1						
Myelomeningocele	22	1	1			1a 1c 2e	6
Hydrocephalus nach Myelomeningocele (Ventil-Operation)	8					1a	1
Hydrocephalus	5	1				2b	3
Gesamtzahl	80	7	11	6	2	14	40
		26					

Tab. 1 Todesursachen risikoreicher Operationen in der Neugeborenen- und Frühgeborenenchirurgie in den Jahren 1967/68 und 1969/70

Die Pneumonie wurde am häufigsten als Todesursache nachgewiesen. Je einmal trat sie zusammen mit einer Sepsis oder Peritonitis auf. 7 Patienten starben an einer Sepsis und/oder Meningitis, bei 6 Kindern wurde eine Peritonitis als Todesursache bei der Sektion festgestellt.

55 Patienten wurden im Zeitraum 1967/68 und 25 Patienten in den Jahren 1969/70 operiert.

2.2 Alter zum Zeitpunkt der Erstoperation

36 (45%) von den 80 operierten Neugeborenen und Frühgeborenen wurden noch innerhalb des 1. Tages nach der Geburt operiert, 23 (28,7%) zwischen dem 2. und 5. Tag, 6 (7,5%) zwischen dem 6. und 10. Tag, 10 (12,5%) zwischen dem 11. und 21. Tag und 5 (6,2%) zwischen dem 21. und 28. Tag post partum.

OP - Alter in Tagen	Anzahl	Anzahl postoperativer Infektionen
1	36	13
2 - 5	23	17
6 - 10	6	4
11 - 21	10	4
22 - 28	5	2
Gesamtzahl	80	40

Tab. 2 Abhängigkeit postoperativ aufgetretener Infektionen vom Operationsalter

2.3 Chemoprophylaxe 1967/68 bzw. 1969/70 und Letalität

Wie aus Tab. 3 ersichtlich sind die 80 operierten Neugeborenen und Frühgeborenen unterschiedlich mit Chemotherapeutika prophylaktisch behandelt worden. im Zeitabschnitt 1967/68 kam entweder nur ein Antibiotikum der Gruppe III in Monotherapie oder eine Antibiotikakombination mit den Präparaten der Gruppe IV zur Anwendung (siehe Tab. 3).

	CHEMOTHERAPEUTIKA		DOSIS (mg/kg/Tag)	APPLIKATIONSDAUER (in Tagen)
GRUPPE I	CEPHALOTIN und COLISTIN		10 10 000 000 E	4-9
GRUPPE II	GENTAMYCIN und CARBENICILLIN		1 400	4-10
GRUPPE III	PENICILLIN oder AMPICILLIN oder TETRACYCLIN	oder oder oder	250 000-1000 000 E 170-300 25-30	5-8 5-14 5-15
	AMPICILLIN - OXACILLIN (Totacilin ^R)	oder	200-300	4-10
	PENICILLIN - TETRACYCLIN	oder	1000 000 - 1700 000 E 20-70	4-6
GRUPPE IV	AMPICILLIN - CLOXACILLIN (Ampiclox ^R)	oder	30-50	5-11
	AMPICILLIN - OXACILLIN (Bioxal ^R - Stopenor ^R)		250-350 250-500	4-6

Tab. 3 Verwendete Antibiotika, Dosierung und Applikationsdauer in der Frühgeborenen- und Neugeborenenchirurgie 1967/68 bzw. 1969/70

Von den 24 Patienten, die in Monotherapie mit den Präparaten Penicillin, Ampicillin oder Tetracyclin prophylaktisch behandelt wurden, starben 2 Patienten an einer Sepsis und/oder Meningitis, 3 Patienten an der

Pneumonie, bei 5 Patienten lag eine schwere eitrige Peritonitis vor, einmal wurde die Pneumonie zusammen mit einer Sepsis und einmal zusammen mit einer Peritonitis als Todesursache diagnostiziert. Bei 5 Patienten wurden andere Todesursachen nachgewiesen (siehe Tab. 4).

Diagnose bzw. Operation	Infektion als Todesursache					Andere Todesursachen	Gesamtzahl der Todesfälle
	Anzahl	Sepsis u./od. Meningitis	Pneumonie	Peritonitis	a) Sepsis und Pneumonie b) Peritonitis und Pneumonie	a) Herz-u. Atemstillstand (FG) b) intracranielle Blutung c) intracr. Drucksteigerung d) Herzvitium e) Todesursache unbekannt	
Oesophagusatresie	3		1			1a 1d	3
Duodenal oder Dünndarmatresie	3			3			3
Operation an Duodenum oder Dünndarm mit Lumenöffnung (Malrotation, Volvulus, Duodenalstenose b. Pankreas anulare)	6	2	1	1	1a 1b		6
Zwerchfellhernie	3		1	1		1a	3
Myelomeningocele	8					1c 1e	2
Hydrocephalus	1						
Gesamtzahl	24	2	3	5	2	5	17
		12					

Tab. 4 Todesursachen der in Monotherapie der Gruppe III behandelten Patienten

12 von 31 Patienten, die mit den Antibiotikakombinationen der Gruppe IV behandelt wurden, starben an einer bakteriellen Infektion. Von insgesamt 12 Oesophagusatresien im gesamten Krankengut waren 7 in dieser Gruppe. Alle 7 Patienten starben an einer Infektion, bei 2 Kindern konnte eine Sepsis und/oder Meningitis diagnostiziert werden, 5 Patienten starben an einer Pneumonie. Weniger häufig war in dieser Gruppe die Peritonitis, der nur ein Patient erlag, dagegen verstarben 5 Patienten an einer Sepsis und/oder Meningitis (siehe Tab. 5).

Diagnose bzw. Operation	Infektion als Todesursache					Andere Todesursachen	Gesamtzahl der Todesfälle
	Anzahl	Sepsis u./od. Meningitis	Pneumonie	Peri- tonitis	a)Sepsis und Pneumonie b)Peritonitis und Pneumonie	a)Herz-u.Atemstillstand(FG) b)intracranielle Blutung c)intracr.Drucksteigerung d)Herzvitium e)Todesursache unbekannt	
Oesophagusatresie	7	2	5				7
Operation an Duo- denum oder Dünndarm mit Lumeneröffnung (Malrotation, Volve- lus, Duodenalstenose b. Pankreas anulare)	6	1		1			2
Omphalocele	1					1a	1
Analatresie	1					1a	1
Zwerchfellhernie	2						
Myelomeningocele	7	1	1			1c	3
Hydrocephalus nach Myelomeningocele (Vestil-Operation)	5					1a	1
Hydrocephalus	2	1				1b	2
Gesamtzahl	31	5	6	1		5	17
		12					

Tab. 5 Todesursachen der mit Antibiotikakombinationen
der Gruppe IV behandelten Patienten

Seit August 1969 wurde nach einem Vorschlag von MARGET in der Neugeborenenchirurgie der Kinderchirurgischen Klinik der Universität München eine alternierende Gesamtspektrum-Chemoprophylaxe mit den Kombinationen der Gruppe I und II (Cephalotin und Colistin bzw. Gentamycin und Carbenicillin) durchgeführt, d.h. eine "Schaukeltherapie" wobei jedes 2. operierte Neugeborene dieselbe Kombination erhält. Myelomeningocelen erhielten zusätzlich 25 mg/Kg Körpergewicht und Tag Chloramphenicol und alle nicht parenteral ernährten Kinder eine Nystatinprophylaxe in Höhe von 100 000 E dreimal täglich.

25 Neugeborene und Frühgeborene mit schweren Operationen erhielten alternierend entweder die Kombination der Gruppe I und II.

Zwei Oesophagusatresien waren in dieser Gruppe vertreten. Davon verstarb ein Patient an einer abscedierenden Pneumonie, beim 2. Patienten lag eine nicht durch Infektion bedingte Todesursache vor. Ebenfalls an einer Pneumonie verstarb ein Neugeborenes mit operativer Versorgung eines Obstruktionsileus durch eingedickten Kot. In beiden Fällen wurde die Todesursache durch Autopsie gesichert (siehe Tab. 6).

	n	INFektion ALS TODESURSACHE				ANDERE	INSGESAMT
		A SEPSIS u/o MENINGITIS	B PNEUMONIE	C PERITONITIS	A + B B + C	TODESURSACHEN	
GRUPPE I	12		1			2	3
GRUPPE II	13		1			2	3
GRUPPE I + II	25		2			4	6
GRUPPE III	24	2	3	5	2	5	17
GRUPPE IV	31	5	6	1		5	17
GRUPPE III + IV	55	7	9	6	2	10	34

Tab. 6 Übersicht der Todesursachen in der Neugeborenen- und Frühgeborenenchirurgie unter Chemoprophylaxe. Es wurden infektiöse und andere Todesursachen in den Behandlungsgruppen I bis IV gegenübergestellt.

BELOHRADSKY (121)

Wie aus Tabelle 6 hervorgeht, sind von 55 operierten Neugeborenen und Frühgeborenen der Behandlungsgruppe III und IV 34 verstorben und davon 24 an einer Infektion.

In den Behandlungsgruppen I und II starb jeweils ein Patient an einer Pneumonie und vier Patienten erlagen einer anderen Todesursache.

2.4 Infektmorbidität 1969/70 und 1967/68

Von den insgesamt 80 operierten Neugeborenen und Frühgeborenen erkrankten 40 Patienten nach dem chirurgischen Eingriff an einer bakteriellen Infektion. Einige Patienten hatten mehrere Infektionsorte, wie z.B. Sepsis und Pneumonie, Wundinfektionen und Harnwegsinfektionen, sowie Sepsis und Peritonitis.

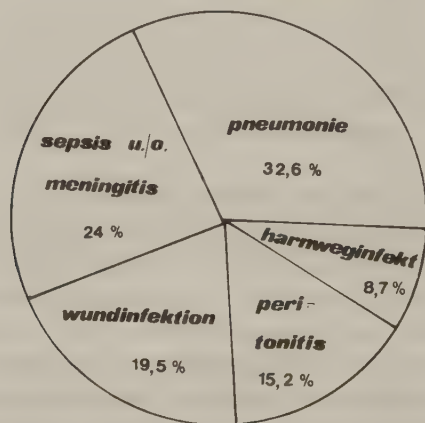
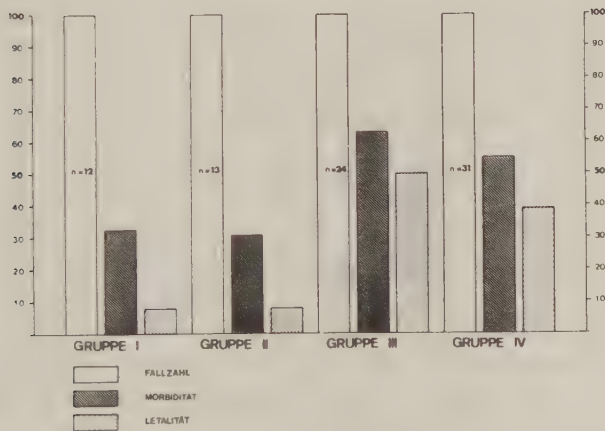


Abb. 4 Prozentuale Verteilung postoperativ aufgetretene Infektionen bei 80 operierten Neugeborenen und Frühgeborenen

Die Pneumonie war die häufigste der 46 postoperativ aufgetretenen Infektionen, gefolgt von der Sepsis und/oder Meningitis mit fast 24% (11), neunmal konnte eine Wundinfektion nachgewiesen werden (19,5%), siebenmal trat eine Peritonitis auf (15,2%) und viermal wurde eine Harnwegsinfektion klinisch und bakteriologisch nachgewiesen.

2.5 Infektletalität und Infektmorbidität 1967/68 bzw. 1969/70

Die Verteilung postoperativ aufgetretene Infektionen und Todesfälle durch Infektion in die jeweiligen Behandlungsgruppen zeigt Tab. 7.



Tab. 7 Gegenüberstellung der relativen Häufigkeit von Infektionsletalität und Infektmorbidität in den Behandlungsgruppen I bis IV der Frühgeborenen- und Neugeborenenchirurgie.

BELOHRADSKY (121)

Während die Infektmorbidität in den Gruppen III und IV noch bei 65% bzw. 55% lag, sank sie in den Gruppen I und II auf 35% bzw. 33%.

2.6 Erregerspektrum

Bei den 46 postoperativ aufgetretenen Infektionen wurde achtzehnmal kein bakteriologischer Nachweis durchgeführt oder konnte nicht durchgeführt werden.

17 bakterielle Infektionen waren Monoinfektionen, elfmal konnte eine Mischinfektion nachgewiesen werden, bei denen meist 2 Erreger isoliert wurden.

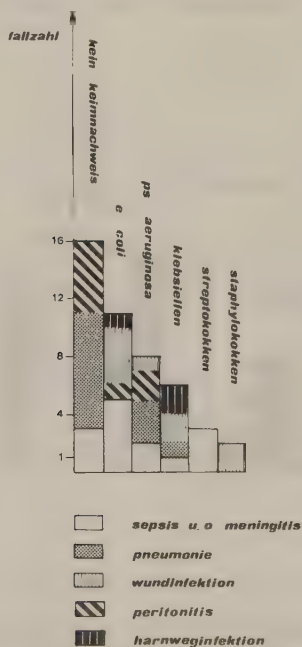


Abb.5 Erreger postoperativer Infektionen in den Gruppen III und IV

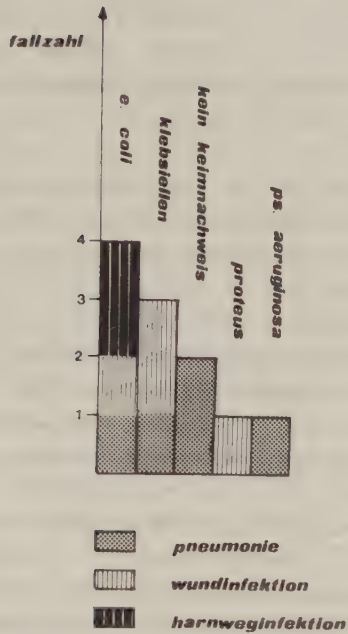


Abb. 6 Erreger postoperativer Infektionen in den Gruppen I und II

Die Gegenüberstellung postoperativer Infektionserreger der Gruppe I und II bzw. III und IV zeigen Abb. 5 und 6. Dabei sind Infektionen, bei denen 2 Erreger isoliert wurden, zwangsläufig bei beiden nachgewiesenen Keimen als "Fallzahl" ausgewiesen.

In den Gruppen I und II wurden E.coli und Klebsiellen am häufigsten isoliert, gefolgt von Ps. aeruginosa und Proteus, die jeweils nur einmal isoliert wurden. Bei zwei Pneumonien konnte in dieser Gruppe kein Erreger nachgewiesen werden.

In den Gruppen III und IV zeichnen sich durch eine große Anzahl bakteriologisch nicht nachgewiesener Infektionen aus. Die Diagnose wurde dann meist durch den Sektionsbefund gesichert.

E.coli, Ps. aeruginosa und Klebsiellen waren die am häufigsten nachgewiesenen Erreger. Streptokokken wurden bei drei Sepsis und/oder Meningitisfällen nachgewiesen, traten sonst aber nicht auf. Zweimal wurde eine Wundinfektion durch Staphylokokken verursacht.

2.7 Zeitpunkt des Infektionstodes nach der Operation

In den Behandlungsgruppen III und IV trat der Tod durch Infektion bei 50% aller Patienten innerhalb der ersten 5 Tage postoperativ ein.

In der Gruppe I starb ein Patient 24 Stunden nach der Operation an einer Pneumonie, in der Behandlungsgruppe II verstarb der Patient ebenfalls an einer Pneumonie 5 Tage nach dem operativen Eingriff.

VII. DISKUSSION

Eine routinemäßige Antibiotikaphylaxe in der Erwachsenen Chirurgie ist nach wie vor - bis auf wenige Ausnahmen in der Herz- und Neurochirurgie - umstritten. (7, 18, 50, 69, 70, 109)

Die antibiotische Therapie der manifesten postoperativ eingetretenen bakteriellen Infektion mit eventuell zusätzlicher chirurgischer Maßnahme erwies sich als weit erfolgreicher.

Für das operierte Neugeborene und Frühgeborene ergibt sich eine völlig andere Ausgangsposition als für Erwachsene und ältere Kinder.

Diese Altersgruppe erkrankt postoperativ wesentlich häufiger an einer bakteriellen Infektion als dies bei Erwachsenen der Fall ist (28, 40, 49, 74).

Ursache dieser hohen Infektanfälligkeit ist u.a. die noch nicht voll ausgebildete Leistungsfähigkeit des immunologischen Abwehrsystems, dessen morphologisches Substrat aber vorhanden ist (52, 104).

Zum einen schützt das von der Mutter auf den Foeten übertragene Immunglobulin G nur teilweise gegenüber bakteriellen Infektionen zum anderen sind auch unspezifische humorale Faktoren wie Komplementfaktoren, Opsonine, Properdin und Lysozym in geringerem Umfang als beim Erwachsenen vorhanden (24, 33, 39).

Bei Frühgeborenen ist die Phagocytosefähigkeit auch bei Zusatz von mütterlichen Serum vermindert (41).

Das zellständige Abwehrsystem scheint dagegen schon vor der Geburt stimuliert zu sein wie Untersuchungen über die Transformierbarkeit foetaler Lymphozyten durch antigene Reize zeigen (8, 67, 68).

Angeborene Mißbildungen und deren operative Korrektur disponieren erheblich zu bakteriellen Infektionen.

Kommt es nun zu einer Infektion, so wird die Diagnosestellung aufgrund der oft wenig ausgeprägten Symptomatik ganz erheblich erschwert (63, 65, 78).

Von zusätzlich diagnostischer Schwierigkeit ist die Tatsache, daß beim operierten Neugeborenen und Frühgeborenen, die ohnehin dürftigen Erstsymptome der Infektion, wie Atemstörungen, Fieber, Cyanose, Erbrechen und Anämie aufgrund des Operationstrauma als Allgemeinreaktionen des Organismus unabhängig von einer bakteriellen Infektion ausgelöst werden können.

Darüberhinaus kann eine frühzeitige Diagnose und sofortige antibakterielle Behandlung einer Sepsis oder Meningitis den tödlichen Ablauf oft nicht mehr verhindern, was sich in der hohen Infektletalität widerspiegelt (16, 65, 99, 107).

Einen möglichen Ausweg aus dieser Diskrepanz zwischen der Forderung nach sofortiger Behandlung und der Schwierigkeit einer Diagnose rechtzeitig zu stellen bietet die Chemoprophylaxe.

Alle 80 operierten Neugeborenen und Frühgeborenen, die im Rahmen dieser Untersuchung erfaßt wurden, erhielten prophylaktisch Chemotherapeutika.

Trotzdem war sowohl Infektionsmorbidity als auch Letalität hoch. 50% der Kinder erkrankten postoperativ an einer bakteriellen Infektion und mehr als 50% der erkrankten Patienten starben an dieser Infektion.

Es fand sich wenig Literatur hinsichtlich operierter Neugeborener und Frühgeborener und den dabei aufgetretenen Infektionen. HECKER (49) zeigte, daß 80% der Frühgeborenen, die postoperativ an einer Wundinfektion erkrankten, an den Folgen wie einer Sepsis, Pneumonie oder Peritonitis starben.

Aus Untersuchungen von GLUCK (40) geht hervor, daß 20% der Neugeborenen, die einem operativen Eingriff zugeführt werden, an einer Sepsis erkranken. 20% der Neugeborenen mit operierter Myelomeningocele sterben postoperativ an einer Meningitis (28).

Die Pneumonie war mit 15 Fällen die am häufigsten aufgetretene Infektion postoperativ. Inwieweit diese Infektionen schon präoperativ erworben wurden ist schwierig festzustellen. Bei Oesophagusatresien ist dies aber in einem hohen Prozentsatz sicher der Fall. BLANC als auch ANDERSON (5, 13) stellen die Pneumonie an die Spitze neonataler Infektionen, glauben aber, daß durchschnittlich 50% aller Pneumonien pränatal erworben werden.

Eine Sepsis und/oder Meningitis wurde postoperativ elfmal diagnostiziert (dreimal wurde kein bakteriologischer Nachweis erbracht). Auffallend ist dabei, daß nur 2 Patienten diese Infektion überlebten.

Wundinfektionen, die bei 9 Patienten diagnostiziert wurden, traten relativ selten auf (49). Es ist aber anzunehmen, daß sich die bei 7 Patienten aufgetretene Peritonitis in einem hohen Prozentsatz sekundär über eine Wundinfektion entwickelt hat. Damit muß der Anteil der Wundinfektion höher eingeschätzt werden.

Von den 31 Patienten in der Behandlungsgruppe IV erkrankten 17 postoperativ an einer Infektion, bei 12 Patienten war sie als Todesursache anzusehen.

Von den 24 Patienten der Behandlungsgruppe III erkrankten postoperativ 15 an einer bakteriellen Infektion.

Nur 3 Patienten überlebten diese Erkrankung.

Diese hohe Infektmorbidität und Letalität in diesen beiden Behandlungsgruppen muß unter anderem mit der unzureichenden Antibiotikaphylaxe erklärt werden. Anhand von wichtigen Krankheitsbildern wurde das Erregerspektrum bakterieller Infektionen in dieser Altersgruppe aufgezeigt.

Gerade gegenüber den pathogenetisch wichtigsten Keimen kann diese Antibiotikaphylaxe keinen Schutz bieten. Darüberhinaus muß angenommen werden, daß diese prophylaktische Antibiotikaaanwendung, nicht nur keinen Schutz gegenüber den bedeutsamen gramnegativen Erregern bietet, sondern sogar eine Infektion mit diesen Keimen begünstigt wird, indem sie ihre normalerweise im Intestinaltrakt vorhandenen biologischen Antagonisten ausschaltet.

Ab August 1969 wurde nun eine alternierende Chemo-phylaxe mit den Kombinationen der Gruppe I und II (siehe Tab. 3) durchgeführt.

Gentamycin, ein 1963 isoliertes Breitbandantibiotikum, ist neben seiner antibakteriellen Eigenschaften gegenüber Staphylokokken und Streptokokken, vor allem wegen seiner Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Keimen von Bedeutung (6, 114).

Nach neueren Berichten scheint es in seiner antibakteriellen Wirksamkeit gegenüber gramnegativen Keimen wie E.coli, Ps. aeruginosa und Klebsiellen dem, besonders in angelsächsischen Ländern angewandten Kanamycin überlegen zu sein (57, 90, 101).

Gentamycin wurde in einer Dosierung von 1 mg/Kg Körpergewicht und Tag (0,5 mg/Kg/12 Stunden) verabreicht.

Das antibakterielle Spektrum von Carbenicillin ist dem des Ampicillin nahe verwandt, erstreckt sich jedoch zusätzlich auf die ampicillin-resistenten, indolpositiven Proteusarten und erfaßt mehr Coli-Stämme. Von besonderer Bedeutung ist seine Wirksamkeit gegenüber Ps. aeruginosa (1, 44, 98). Die Aktivität gegenüber Enterokokken ist geringer als beim Ampicillin, Klebsiellen werden von Carbenicillin nicht beeinflusst (98).

In Kombination mit Gentamycin konnte ein synergistischer in-vitro-Effekt nachgewiesen werden, wobei die minimale Hemmkonzentration von Carbenicillin bis auf 50% bis 25% des Ausgangswertes für Carbenicillin allein gesenkt werden konnte (15, 86).

Cephalotin zeigt ein breites Wirkungsspektrum im grampositiven Bereich, besonders werden alle Staphylokokken mit und ohne Penicillinaseaktivität erreicht. Gramnegative Bakterien werden nur teilweise erfaßt. Indolpositive Proteusstämmе, Ps. aeruginosa und Klebsiellen sind resistent. Bei einer Dosierung von 10 bis 15 mg/Kg Körpergewicht und Tag werden Serumkonzentrationen von 20 bis 30 mg/ml erreicht, was im Bereich der Hemmwerte für obengenannte Erreger liegt (77).

Die besondere Bedeutung von Colistin liegt in seiner antibakteriellen Wirksamkeit gegenüber Ps. aeruginosa. Darüberhinaus werden E.coli, Salmonellen, Shigellen und Klebsiellen-Aerobakter erreicht. Proteusstämmе sind resistent (34, 112).

In Gruppe II bei Klebsiellen. Mögliche Resistenzentwicklungen können in Gruppe I bei E.coli, Salmonellen und Shigellen, in Gruppe II bei E.coli, Ps. aeruginosa, Proteus, Staphylokokken und Streptokokkus faecalis auftreten.

Es gelang bei den 25 Patienten, die alternierend mit diesen Antibiotikakombinationen behandelt wurden, sowohl Infektletalität als auch - morbidität erheblich zu senken. Eine Sepsis oder Meningitis trat in dieser Gruppe überhaupt nicht mehr auf.

VIII. ERGÄNZUNGSBERICHT

In der Zeit von Oktober 1970 bis Anfang des Jahres 1971 mußten sich 8 weitere Patienten dieser Altersgruppe, die in dieser Zusammenstellung nicht mehr berücksichtigt werden konnten, einer schweren Operation unterziehen. Davon erkrankten 5 Patienten an einer postoperativen Infektion und allein 4 Kinder starben im Zeichen dieser Erkrankung.

Ein Frühgeborenes (1900 g Geburtsgewicht) mit einer Blasenektrophie und einer Anal- und Rektumatresie wurde 1 Tag post partum operiert und kam 4 Tage postoperativ ad exitum. Die autopsisch festgestellte Todesursache war Herz- und Kreislaufversagen bei paralytischem Ileus mit fibrinöser Peritonitis.

Der 2. Patient war ein termingerecht geborenes Mädchen mit einer Myelomeningocele im lumbosacral Bereich, das 9 Tage postoperativ eine Sepsis und Meningitis entwickelte und am gleichen Tag starb. Im Liquor und im Blut konnten E.coli und Klebsiellen nachgewiesen werden.

Die 3. Patientin war ein bei der Operation 5 Tage altes Mädchen (2340 g Geburtsgewicht) mit einer Duodenalatresie, einer Malrotation und einem vitium cordis.

15 Tage post operationem wurden aus dem Blut Klebsiellen isoliert. 2 Monate postoperativ verstarb der Patient an Herzversagen.

Der 4. Patient, ebenfalls ein Frühgeborenes, wurde noch am Tag der Geburt an einer Myelomeningocele operiert und verstarb 6 Tage postoperativ an einer Meningitis. Aus dem Liquor wurden E.coli isoliert.

Beim 5. Patienten handelt es sich um ein 3150 g schweres Neugeborenes mit einer Analatresie und einer Oesophagusatresie. Am 3. Tag post partum wurde ein Anus praeter und eine Magenfistel angelegt, einen Tag später die distale Oesophagotrachealfistel, ligiert. 4 Tage später verstarb das Kind an einer Pneumonie, die bei der Sektion diagnostiziert wurde.

Damit hatte sich das anfangs so erfolgversprechende Bild erheblich gewandelt.

Die alternierende Antibiotikaphylaxe wurde daraufhin ohne genaue Analyse der möglichen Ursachen für diese Mißerfolge abgesetzt.

Sicherlich war das anfängliche Kollektiv operierter Neugeborener und Frühgeborener zu gering, um eine zuverlässige Aussage zu treffen.

Es konnte leider erst Mitte des Jahres 1972 demonstriert werden, daß eine Dosierung von 1mg/Kg Körpergewicht (0,5 mg/Kg pro 12 Stunden) Gentamycin unzureichend ist. Erst bei einer ED von 5 mg/Kg Körpergewicht Gentamycin traten zuverlässig wirksame Spitzenspiegel von ca. 5µg auf (Untersuchungen von MARGET unveröffentlicht).

Gerade aber diese Unterdosierung muß eine Resistenzsteigerung zur Folge haben mit nachfolgender Selektion dieser resistenten Erreger.

Außerdem wurden zur Empfindlichkeitsprüfung im Labor anfangs Testplättchen von 30 µg Gentamycin verwendet, wodurch sich eine viel zu hohe Empfindlichkeitsquote der Erreger einstellt. Es werden jetzt Testplättchen mit 10 µg Gentamycin verwendet, was der durch parenterale Verabreichung therapeutischer Dosen von Gentamycin erreichbaren Wirkstoffkonzentrationen entspricht.

Lediglich 2 der insgesamt 25 operierten Patienten starben an einer bakteriellen Infektion.

Trotz dieser gezielten Prophylaxe nehmen gramnegative Keime vor allem E.coli, Klebsiellen, Proteus und Ps. aeruginosa weiterhin eine dominierende Stelle im Erregerspektrum postoperativer Infektionen ein.

Der anfängliche Erfolg mit dieser " Schaukeltherapie " konnte aber nach Beobachtungen weiterer 8 Fälle im anschließenden Zeitraum nicht mehr bestätigt werden.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

Große operative Eingriffe in der Neugeborenen- und Frühgeborenenchirurgie sind mit einer hohen Infektmorbidität und - letalität belastet. Eine generelle präventive Antibiotikaaanwendung ist vor allem im Bereich chirurgischer Erkrankungen umstritten.

Außer den ganz allgemein gültigen Kautelen bei jeder prophylaktischen Antibiotikaaanwendung, ergibt sich für das operierte Neugeborene und Frühgeborene im Hinblick auf Exposition, Disposition, Erregerspektrum und Diagnostik postoperativer bakterieller Infektion eine andere Ausgangssituation als bei Erwachsenen und älteren Kindern.

Eigene Untersuchungen im Zeitraum 1967/1968 bzw. 1969/1970 bestätigen die hohe Infektmorbidität und - letalität dieser Altersgruppe nach schweren Operationen. Von 80 Patienten erkrankten 40 postoperativ an einer bakteriellen Infektion wie, in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit, Pneumonie, Sepsis und/oder Meningitis, Wundinfektion, Peritonitis und Harnwegsinfektion. 26 Kinder starben an dieser Erkrankung. Damit ist die Infektion die häufigste postoperative Todesursache.

Bei allen operierten Neugeborenen und Frühgeborenen wurden prophylaktisch Antibiotika verabreicht.

Die hohe Infektmorbidität und - letalität in den Jahren 1967/1968 mit 60 % bzw. 44 % muß u.a. mit der unzureichenden präventiven Antibiotikaaanwendung erklärt werden, die gerade die pathogenetisch wichtigsten Erreger nicht erreichten.

Durch eine alternierende Gesamtspektrum-Chemoprophylaxe 1969/1970 mit den Antibiotikakombinationen Gentamycin und Carbenicillin bzw. Cephalotin und Colistin gelang es anfangs Morbiditäts- und Letalitätsrate erheblich zu senken.

Lediglich 2 der insgesamt 25 operierten Patienten starben an einer bakteriellen Infektion.

Trotz dieser gezielten Prophylaxe nehmen gramnegative Keime vor allem E.coli, Klebsiellen, Proteus und Ps. aeruginosa weiterhin eine dominierende Stelle im Erregerspektrum postoperativer Infektionen ein.

Der anfängliche Erfolg mit dieser " Schaukeltherapie " konnte aber nach Beobachtungen weiterer 8 Fälle im anschließenden Zeitraum nicht mehr bestätigt werden.

LITERATUR

- 1 ACRED, P., BROWN, D.M., KNUDSEN, E.T., ROBINSON, G.N.,
SUTHERLAND, R.
A new semisynthetic penicillin active against
pseudomonas pyocyanea
Nature 215 : 25, 1967
- 2 ADAM, D., MARGET, W.
Die Rolle des Wirts bei der klinischen Wirkung der
antibakteriellen Chemotherapie
Med. Klinik 68 : 344, 1971
- 3 ALBERTI, W.
Zelluläre Abwehr nach schweren Operationen im
Neugeborenenalter
Inauguraldissertation München in Vorbereitung
- 4 ALTEMEIER, W.A., BARNES, B.A., BURKE, J.F.,
CLOWES jr., G.H.A., PULASKI, E.J., SANDUSKY, W.R.
Infections: Prophylaxis and management - a symposium
Surgery 67 : 369, 1970
- 5 ANDERSON, G.S., GREEN, C.A., NELIGAN, G.A., NEWELL, D.J.,
RUSSEL, J.K.
Congenital bacterial pneumonia
Lancet II : 585, 1962
- 6 AUWÄRTER, W., NAUMANN, P.
Untersuchungen in vitro zur antibakteriellen Aktivität
von Gentamycin
Arzneim. Forsch. 18 : 1115, 1968

- 7 BARNES, B.A., BEHRINGER, G.E., WHEELOCK, F.C.,
WILKINS, E.W.
Surgical sepsis, an analysis of factors associated
with sepsis in two operative procedures
New Engl. J. Med. 261 : 1351, 1959
- 8 BELOHRADSKY, B.H., BURR, C., ADAM, D., MARGET, W.
Different influences on the blastogenic response
of lymphocytes in childhood to specific and non-
specific stimulation
XIII. Internat. Congr. Pediat. Vienna, 1971, Abstr.
- 9 BELOHRADSKY, B.H.
Antibiotikaphylaxe bei Neugeborenen-Operationen in:
"Antibiotika- und Trasyololtherapie in Pädiatrie
und Kinderchirurgie"
Urban u. Schwarzenberg, 1971
- 10 BERG, T.
Immunoglobulin levels in infant with low birth weights
Acta paediat. Scand. 57 : 369, 1968
- 11 BERNISCHKE, N.
Routes and types of infections in the fetus and the
newborn
Amer. J. Dis. Child. 99 : 714, 1960
- 12 BLACK, J.A.
Treatment of bacterial meningitis in children
Practitioner 204 : 80, 1970
- 13 BLANC, W.A.
Pathways of fetal and early neonatal infection
J. Pediat. 59 : 473, 1961

- 14 BRAUN, O.H., BUCKE, B., KIENITZ, M., MARGET, W.,
WINDORFER, A.
Beitrag zur Ätiologie der Staphylokokkenpneumonie
des Säuglings
Dtsch. med. Wschr. 88 : 1845, 1963
- 15 BRUMFITT, W., PERCIVAL, A., LEIGH, D.A.
Clinical and laboratory studies with carbenicillin
Lancet I : 1289, 1967
- 16 BÜNING, M., PALITZSCH, D.
Welchen Einfluß hat die Antibiotikatherapie auf die
neonatale Sterblichkeit?
Arch. Kinderhkl. 179 : 125, 1969
- 17 BURKHARDT, F., MAURER, W.
Präoperative Keimverminderungen bei Dickdarmopera-
tionen mit einem Kombinationspräparat aus Neomycin
und Bacitracin
Arzneimittel-Forsch. 13 : 957, 1963
- 18 CAMPBELL, P.C.
Large doses of penicillin in the prevention of wound
infection
Lancet II : 805, 1965
- 19 CHEVRIE, I.I., AICARDI, I., DHAUSSY, C., THIEFFRY, St.
Les méningites purulentes du nouveau-né
Arch. franc. Pédiat. 25 : 849, 1968
- 20 COCCHI, P., MARIANELLI, L.
Phagocytosis and intracullular killing of ps. aeruginosa
in praemature infants
Helv. Paediat. Acta 22 : 110, 1967

- 21 COHEN, P., SCANDRON, S.J.
The placental transmission of protective antibodies
against whooping cough
JAMA 121 : 656, 1943
- 22 MC CRACKEN, G.H., SHINEFIELD, H.R.
Immunglobulin concentrations in newborn infants
with congenital cytomegalic inclusion disease
Pediatrics 36 : 933, 1965
- 23 DISNEY, M.E., WOLFF, J., WOOD, B.S.B.
Staphylococcal pneumonia in infants
Lancet II : 767, 1956
- 24 DOSSET, J.H., WILLIAMS, R.C., QUIE, P.G.
Studies of the interaction of bacteria, serum
factors and polymorphonuclear leucocytes in mothers
and newborns
Pediatrics 44 : 49, 1969
- 25 DUNHAM, E.C.
Septicemia in the newborn
Amer. J. Dis. Child. 45 : 229, 1933
- 26 DYGGVE, H.
Prognosis in meningitis neonatorum
Acta paediat. (Uppsala) 51 : 303, 1962
- 27 ECKMANN, C., NOSEDA, J.
Über die Entbehrlichkeit präoperativer Darmsterili-
sation bei der Darmresektion
Schweiz. med. Wschr. 84 : 1167, 1954

- 28 ECKSTEIN, H.B., COOPER, D.G.W., HOWARD, E.R.,
PIKE, J.
Cause of death in children with meningomyelocele
or hydrocephalus
Arch. of Dis. in Childh. 42 : 163, 1967
- 29 EHRENKRANZ, N.J.
Bacterial colonization of newborn infants and
subsequent acquisition of hospital bacteria
J. Pediatr. 76 : 839, 1970
- 30 EICHENWALD, H.F., SHINEFIELD, H.R.
Antibody production by human fetus
J. Pediatr. 63 : 870, 1963
- 31 ZIT. NACH HEGEMANN, G.
Hospitalismus aus der Sicht des Chirurgen
Dtsch. med. Wschr. 86 : 593, 1961
- 32 ERDMANN, G.
Die septischen Infektionen der Neugeborenen
Münch. med. Wschr. 110 : 1109, 1968
- 33 FIREMAN, P., ZUCHOWSKI, D.A., TAYLOR, P.M.
Development of human complement system
J. Immunol. 103 : 25, 1969
- 34 FLUX, M., RILEY, H.D., BRACKEN, E.C., ABBOTT, M.J.
Clinical and laboratory evaluations of Colistin in
infants and children
II. Intersc. conf. on Antimicrob. Agent and Chemother.,
Chicago 1962

- 35 FORFAR, J.O., KEAY, A.J., MACCABE, A.F., GOULD, I.C.,
BAIN, A.D.
Liberal use of antibiotics and its effect in neonatal
staphylococcal infection, with particular reference
to erythromycin
Lancet II : 295, 1966
- 36 VAN FURTH, R., SCHUIT, H.R.E., HIJMANS, W.
The immunological development of the human fetus
J. exp. Med. 122 : 1173, 1965
- 37 GANSHORN, A., KURZ, H.
Unterschiede zwischen der Proteinbindung Neugeborener
und Erwachsener für die pharmakologische Wirkung
Arch. exper. Pharma. und Pathol. 260 : 117, 1968
- 38 GIERHAKE, F.W.
Postoperative Wundheilungsstörungen
Springer Verlag 1970
- 39 GITLIN, D., ROSEN, F.S., MICHAEL, J.G.
Transient 19S gamma₁-globulin deficiency in the
newborn infant and its significance
Pediatrics 31 : 197, 1963
- 40 GLUCK, L., WOOD, H.F., FOUSEK, M.D.
Septicemia of the newborn
Pediat. Clin. N. Amer. 13 : 1131, 1966
- 41 GLUCK, L., SILVERMAN, W.
Phagocytosis in premature infants
Pediatrics 20 : 951, 1957

- 42 GOOD, R.A., ALEXANDER, J.W.
Immunology for surgeons
W.B. Saunders. Philadelphia London, Toronto 1970
- 43 GOTOFF, S.P., BEHRMAN, R.E.
Neonatal septicemia
J. of Pediatr. 76 : 142, 1970
- 44 GRITZ, K., NAUMANN, P.
Klinische Erfahrungen bei der Behandlung von
Pyocyaneus-Infektionen der Harnwege mit Carbenicillin
Arzneim. Forsch. 19 : 1237, 1969
- 45 GROOVER, R.V., SUTHERLAND, J.M., LANDING, B.H.
Purulent meningitis of newborn
New Engl. J. Med. 264 : 1115, 1961
- 46 HAFFNER, F.D., NETER, E., RUBIN, M.I.
Penicillin and its effect in producing a predominant
gramnegative bacillary flora in upper respiratory
tract of children
Pediatrics 6 : 262, 1950
- 47 HARDY, J.B., MC CRACKEN, G.H., MELLITS, E.D.,
GILKESON, M.R., SEVER, J.L.
Serum immunoglobulin levels in newborn infants
J. Pediatr. 75 : 1211, 1969
- 48 HAWORTH, J.C., NORRIS, M., DILLING, L.
A study of the immunoglobulins in premature infants
Arch. Dis. Childh. 40 : 1243, 1965
- 49 HECKER, W.Ch., WYSOCKI, S., POHL, I.
Postoperative Wundinfektionen im Kindesalter, Analyse
von 1065 großen Operationen und Folgerungen für die
Therapie
Z. Kinderchirg. 6 : 454, 1969

- 50 HEGEMANN, G.
Der Wandel der Infektion in der Chirurgie
Langenbecks Arch. klin. Chirg. 304 : 30, 1963
- 51 HELLNER, H., NIESSEN, R., VOSSCHULTE, K.
Lehrbuch der Chirurgie
G. Thieme Stuttgart 1967
- 52 HESS, M.W.
Lymphatischer Apparat, insbesondere Thymus, in der
Pathogenese der Defektimmunopathien. in:
"Altmann, Büchner, Gottier, Grundmann, Holle, Letterer,
Masshoff, Meesen, Roulet, Seifert, Siebert, Studer:
Handbuch der allgemeinen Pathologie"
S. 182 Band 7 Springer Verlag 1970
- 53 HITZIG, W.H.
Das Bluteiweißbild beim gesunden Säugling spezifische
Proteinbestimmung mit besonderer Berücksichtigung
immunchemischer Methoden
Helv. Paediat. Acta 16 : 46, 1961
- 54 HITZIG, W.H.
Die physiologische Entwicklung der Immunglobuline
Helv. Acta Paediat. 12 : 596, 1957
- 55 HOFFMANN, M.A., FINBERG, L.
Pseudomonas infektions in infants associated with
high humidity environments
J. Pediatr. 46 : 626, 1955
- 56 HOLDER, T.M., CLOUD, D.T., LEWIS, I.E., PILLING, G.P.
Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula
Pediatrics 35 : 542, 1964

- 57 HOLT, R.J., NEWMAN, R.L.
Intrathecal gentamicin in the treatment of ventikuli-
litis
Therapeutische Umschau
Suppl. 1 : 47, 1969
- 58 HÜTER, K.A.
Bekämpfung und Prophylaxe der perinatalen kindlichen
Letalität, in:
"Die Übergangsstörungen des Neugeborenen und die
Bekämpfung der perinatalen Mortalität"
G. Thieme, Stuttgart
- 59 HURST, V.
Staphylococcus aureus in the infant upper respiratory
tract
J. Hyg. 55 : 299, 1957
- 60 JOPPICH, J.W., MOTHES, W., MERKATZ, G.F.
Colostomien im Säuglings- und Kindesalter
Langenbecks Arch. klin. Chir. 321 : 171, 1968
- 61 KALSER, M.H., COHEN, R., ARTEAGA, J., YAWN, E.,
MAYORAL, L., HOFFERT, W.R., FRAZIER, D.
Normal viral and bacterial flora of human small and
large intestine
New Engl. J. Med. 274 : 500, 1966
- 62 KELLER, W., WISKOTT, A.
Lehrbuch der Kinderheilkunde
G. Thieme, Stuttgart
- 63 KEUTH, U.
Zur Neugeborenenensepsis
Z. Kinderheilk. 101 : 278, 1967

- 64 KEUTH, U.
Die Überwachung von gefährdeten Neugeborenen
Therap. Woche 19 : 2353, 1969
- 65 KIENITZ, M., SCHULTE, M.
Problematik bakterieller Infektionen des Früh- und
Neugeborenen
Münch. med. Wschr. 109 : 70, 1967
- 66 KIENITZ, M., WELLING, P.
Staphylokokken im Neugeborenenzimmer
Dtsch. med. Wschr. 89 : 1744, 1964
- 67 LEIKIN, S., WHANG-PENG, I., OPPENHEIM, I.I.
In vitro transformation of cord blood lymphocytes
by antigens
Pediat. Res. 4 : 437, 1970
- 68 LEIKIN, S., MOCHIR-FATEMI, F., KYUNG, P.
Blast transformation of lymphocytes from newborn
human infants
J. Pediatr. 72 : 510, 1968
- 69 LICK, R.F., LINZENMEIER, G.
Untersuchungen zum Problem der bakteriellen Konta-
mination von Operationsgebiet und Operationswunde bei
Laparatomien
Langenbecks Arch. klin. Chirg. 304 : 650, 1963
- 70 LINDER, F.
Kritik der antibiotischen Therapie
Zbl. Chirg. 81 : 1554, 1956

- 71 LODINOVA, R., JOUJA, V., LANC, A.
Experimentelle Besiedlung des Darmtrakts von
Neugeborenen mit dem E.coli-Typ 083 und Unter-
suchungen über die Bildung von Antikörper
Z. für Immun.-Forsch. 133 : 229, 1967
- 72 LORBER, J., BRUCE, A.M.
Prospective controlled studies in bacterial meningitis
in spina bifida cystica
Develop. Med. Child. Neurol. 5 : 146, 1963
- 73 LORBER, J., SEGALL, F.
Bacterial meningitis in spina bifida cystica.
A review of 37 cases
Arch. Dis. in Childh. 37 : 300, 1962
- 74 LORBER, J., KALHAN, S.C., MAHGREFTE, B.
Treatment of ventriculitis with gentamycin and
cloxacillin in infants born with spina bifida
Arch. Dis. in Childh. 45 : 178, 1970
- 75 LOWBURY E.J., LILLY, H.A., BULL, J.P.
Desinfection of hands. Removal of transient organismus
Brit. Med. J. 2 : 5403, 1964
- 76 MARGET, W.
Hospitalinfektionen des Früh- und Neugeborenen,
in Ewerbeck, H. und Friedberg, V.:
" Die Übergangsstörungen des Neugeborenen und die
Bekämpfung der perinatalen Mortalität "

- 77 MARGET, W.
Die Cephalosporine in der Kinderheilkunde
Int. Zeitschr. für klin. Pharm. und Toxikol.
Sonderheft 1968
- 78 MARGET, W.
Zur Frage der Therapie und Prophylaxe schwerer
Infektionen im Neugeborenenalter
Dtsch. med. Wschr. 41 : 1848, 1967
- 79 MARGET, W.
Bakterielle Infektionen im Kindesalter
Münch. med. Wschr. 111 : 1, 1969
- 80 MARGET, W., MANTEL, K.
Indikationsfehler in der Antibiotikatherapie bei
Operationen Neugeborener
Deutscher Chirurgen Kongreß München, 2. April 1970
Diskussionsvortrag
- 81 MARGET, W.
Besonderheiten der antibiotischen Therapie im
Säuglingsalter
Naturwtschfl. und Med. 2 : 60, 1965
- 82 MARGET, W.
Grundlagen der Antibiotikaaanwendung in der Kinder-
heilkunde, in Marget, W. und Kienitz, M. :
" Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter "
G. Thieme, Stuttgart
- 83 MATHIES, A.W. jr., WEHRLE, P.F.
Management of bacterial meningitis in children
Pediat. Clin. N. Amer. 15 : 185, 1968

- 84 MORTIER, W.
Chemotherapie eitriger Meningitiden
Mschr. Kinderheilk. 118 : 166, 1970
- 85 NAUMANN, P., AUWÄRTER, W.
Pharmakologische und Therapeutische Eigenschaften
von Gentamycin
Arzneim.-Forsch. 18 : 1119, 1968
- 86 NAUMANN, P., KEMPF, J.
Carbenicillin: Experimentelle Studien zur anti-
bakteriellen Aktivität und klinischen Pharmakologie
Arzneim.-Forsch. 19 : 1289, 1969
- 87 NELSON, W.E.
On the role of infections in neonatal mortality
J. Pediatr. 56 : 274, 1960
- 88 NESBITT, R.E., ANDERSON, G.W.
Fetal and neonatal infection
Obstet. and Gynec. 8 : 50, 1956
- 89 NUNNERY, A.W., RILEY, H.D.
Gentamycin: Pharmacologic observations in newborns
and infants
J. Inf. Dis. 119 : 402, 1969
- 90 NUNNERY, A.W., RILEY, H.D.
Gentamycin: Clinical and laboratory studies in
infants and children
J. Inf. Dis. 119 : 460, 1969
- 91 NYHAN, W.L., FOUSEK, M.D.
Septicemia of the newborn
Pediatrics 22 : 268, 1958

- 92 OLDING, L.
Bacterial infection in cases of perinatal death.
A morphological and bacteriological study based
on 264 autopsies
Acta paed. Scand. Suppl. 171, 1966
- 93 ORLANDINI, O., SASS- KORTSAK, A., EBBS, J.H.
Serum gamma globulin levels in normal infants
Pediatrics 16 : 575, 1955
- 94 OSBORN, I.J., DANCIS, J., ROSENBERG, B.V.
Studies of the immunology of the newborn infant:
permeability of the placenta to maternal antibody
during fetal life
Pediatrics 10 : 450, 1952
- 95 POHL, I.
Septische und aseptische Heilungsstörungen nach großen
Operationen bei Kindern
Inauguraldissertation Heidelberg 1969
- 96 RIDDLE, P.R., BERENBAUM, M.C.
Postoperativ depression of the lymphocyte to
phytohaemagglutinin
Lancet I : 746, 1967
- 97 ROHWEDDER, H.J., NAGORNY, J.
Untersuchungen über Blut- und Harnspiegel bei
Behandlung mit verschiedenen Antibiotika im Kindes-
alter
Medizin Heute 18 : 366, 1969
- 98 V. ROOYEN, C.E., ROSS, J.F., BETHUNE, G.W.,
MC DONALD, A.C.
Bacteriological observations on carbenicillin in the
control of *Ps. aeruginosa* infections in burns
Canad. Med. Ass. J. 97 Nov. 1967

- 99 ROSANELLI, K.
Zur Chemotherapie und -prophylaxe des Neugeborenen
Wiener klin. Wschr. 82 : 484, 1970
- 100 SCHÜTZE, E.
Aktuelle Probleme der Antibiotikaresistenz
bakterieller Erreger
Internist 6 : 208, 1967
- 101 SENRA DEL VALLA, D.A., IMBROGNO, M.A., ROSSI, R.H.
Gentamycin in pediatric infections caused by
gram-negative organisms
J. Inf. Dis. 119 : 453, 1969
- 102 SILVERMAN, W.A., HOMAN, H.E.
Sepsis of obscure origin in the newborn
Pediatrics 3 : 157, 1949
- 103 SMITH, R.T., EITZMAN, D.V.
The Development of immune response:
Characterization of the response of the human infant
and adult to immunization with salmonella vaccines
Pediatrics 33 : 163, 1964
- 104 SOLOMON, J.B.
Foetal and neonatal immunology
North-Holland Publ. Comp. Amsterdam, London 1971
- 105 STIEHM, E.R., AMMANN, A.J., CHERRY, J.D.
Elevated cord macroglobulins in the diagnosis of
intrauterine infections
New Engl. J. Med. 275 : 971, 1966

- 106 SUNILA, R.
Pseudomonas infections in a pediatric surgical unit
Acta pediat. Scand. Suppl. 197, 1969
- 107 SUTHERLAND, J.M.
Die Chemotherapie beim Neugeborenen, in
Marget, W. und Kienitz, M.:
" Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter "
G. Thieme, Stuttgart
- 108 TEN-BROECK, C., BAUER, J.H.
Transmission of tetanus antitoxin through placenta
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 20 : 399, 1923
- 109 THULBOURNE, T., YOUNG, M.H.
Prophylactic penicillin and postoperative chest
infections
Lancet II : 907, 1962
- 110 WALTER, A.M.
Chemotherapeutische und antibiotische Substanzen als
therapeutische Hilfe und ihre Grenzen
Langenbecks Arch. klin. Chirg. 304 : 60, 1963
- 111 WAHLIG, H.
Problem der bakteriellen Resistenz
Ärzt. Praxis 24 : 1399, 1969
- 112 WALTER, A.M., HEILMEYER, L.
Antibiotika-Fibel
G. Thieme, Stuttgart 1969
- 113

- 113 WEINGÄRTNER, L.
Spezielle pharmakologische Fragen der Neugeborenen-
Periode aus klinischer Sicht
Zeitschr. ärzt. Fortbild. 63 : 741, 1969
- 114 WIESER, Th.
Gentamycin
Arzneim.-Forsch. 19 : 778, 1969
- 115 WILLIAMS, C.P.S., OLIVER, T.K. jr.
Nursery routines and staphylococcal colonization
of the newborn
Pediatrics 44 : 640, 1969
- 116 WYSOCKI, S., PECH, H.
Intraoperative bakteriologische Untersuchungen bei
aseptischen und bedingt aseptischen Operationen
Chirg. 39 : 39, 1968
- 117 WYSOCKI, S.
Antibiotikaprophylaxe bei offenen Herzoperationen
im Kindesalter, in:
" Antibiotika- und Trasyloltherapie in Pädiatrie
und Kinderchirurgie "
Urban und Schwarzenberg 1971
- 118 YAFFE, S.J.
Antibiotic dosage in newborn and premature infants
JAMA 193 : 162, 1965
- 119 YEUNG, C.Y., HOBBS, J.R.
Serum gamma-G-globulin levels in normal, premature,
postmature and "small for dates" newborn babies
Lancet I : 1167, 1968

120 YOW, E.M.

Development of *Proteus* and *Pseudomonas* infections
during antibiotic therapy

JAMA 149 : 1184, 1952

Herrn Prof. Dr. W. Marget danke ich herzlich für die Überlassung der Arbeit und seine freundliche Unterstützung bei ihrer Abfassung.

Herrn Dr. med. B.H. Belohradsky danke ich herzlich für seine Hilfe und Anregung bei der Durchführung der Arbeit.

Lebenslauf

Name	Hungbauer
Vorname	Franz, Rolf
geb. am	22.11.1946 in München
Vater	Hungbauer Rudolf geb. 23.5.1904 in München
Mutter	Hungbauer Franziska, geb. Mauerer geb. 11.7.1907 in München
Schul Ausbildung	Volksschule an der Fürstenrieder- straße in München 1953 - 1957 Erasmus-Grasser-Gymnasium München 1957 - 1966 Abitur 1966
Hochschule	Universität München Medizin. Fakultät 1966 - 1972 Naturwissenschaftliche Vorprüfung 1967 Ärztliche Vorprüfung 1969 Ärztliche Prüfung 1972
Medizinalassistenten- zeit	Stiftsklinik Augustinum München Chefarzt Prof.Dr.D. Michel 1.9.1972 - 31.12.1972 Krankenhaus Dritter Orden München Chefarzt Dr.med.O. Wiesend 1.3.1973 - 30.6.1973

Franz Hungbauer

